

SÉRIE A, N° 480
N° D'ORDRE
511.

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
MENTION SCIENCES

PAR

Carl-Otto ENGELER

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES CURARES DE SYNTHÈSE

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

soutenues le 15 Décembre 1949 devant la Commission d'examen

M^{me} RAMART-LUCAS.. *Président*

MM. GAULT }
MONNIER..... } *Examineurs*

SÉRIE A, N° 480

N° D'ORDRE
511.

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
MENTION SCIENCES

PAR

Carl-Otto ENGELER

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES CURARES DE SYNTHÈSE

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

soutenues le 15 Décembre 1949 devant la Commission d'examen

M^{me} RAMART-LUCAS.. *Président*

MM. GAULT }
MONNIER..... } *Examineurs*

Faculté des Sciences de l'Université de Paris

Doyen M. A. CHATELET.

PROFESSEURS

L. BLARINGHEM	T Botanique.	CHAUDRON	 T Chimie appliquée.
G. JULIA	 T Analyse supérieure et	WYART	 Minéralogie.
	Algèbre supérieure.	TEISSIER	 T Zoologie.
A. DENJOY	 T Théorie des Fonctions et topologie.	MANGENOT	 T Biologie végétale.
L. LUTAUD	 T Géographie physique et géologie dynamique.	P. AUGER	 T Physique quantique et relativité.
E. DARMOIS	 T Enseignement de Physique.	MONNIER	 Physiologie générale.
Robert LÉVY	 T Physiologie comparée.	PIVETEAU	 T Géologie.
Henri VILLAT	 T Mécanique des fluides et applications.	ROCARD	 T Physique.
Ch. JACOB	 T Géologie.	H. CARTAN	 Calcul différentiel.
P. PASCAL	 T Chimie générale.	SCHAEFFER	 T Physiologie des fonctions.
M. FRÉCHET	 T Calcul des probabilités et Physique mathématique.	LAFFITTE	 Chimie (P. C. B.).
Mme Ramart-Lucas.	T Chimie organique.	FAVART	 Calcul des probabilités et Physique-Mathématique.
FOCH	 T Mécanique physique et expérimentale.	COULOMB	 T Physique du globe.
PAUTHENIER	 T Electro-technique générale.	Mlle COUSIN	 T Biologie animale (P. C. B.)
DE BROGLIE	 T Théories physiques.	CHRÉTIEN	 Chimie (P. C. B.).
JOB	 T Chimie générale	DRACH	 Zoologie.
PRENANT	 T Anatomie et Histologie comparées.	KASTLER	 Physique.
COMBES	 T Physiologie végétale.	CHATELET	 T Arithmétique et théorie des nombres.
GARNIER	 T Géométrie supérieure.	EPHRUSSI	 T Génétique.
PÈRES	 T Mécanique rationnelle.	WURMSER	 T Biologie physico-chimique.
HACKSPILL	 T Chimie minérale.	BAUER	 T Chimie-Physique.
LAUGIER	 T Physiologie générale.	RIVIÈRE	 Géologie (P. C. B.).
TOUSSAINT	 T Technique Aéronautique.	GAUTHERET	 Biologie végétale (P. C. B.).
M. CURIE	 T Physique (P. C. B.).	LUCAS	 Physique.
G. RIBAUD	 T Hautes températures.	MAX MORAND	 Physique.
CHAZY	 T Mécanique analytique et mécanique céleste.	ARNULF	 Optique appliquée.
CROZE	 T Physique théorique et physique céleste.	A. THOMAS	 Evolution des êtres organisés.
DUPONT	 T Théories chimiques.	SOLEILLET	 Physique.
VALIRON	 T Calcul différentiel et Calcul intégral.	FORTIER	 Mécanique expérimentale des fluides.
BARRABÉ	 T Géologie structurale et géologie appliquée.	DANJON	 T Astronomie.
VAVON	 T Analyse et mesures chimiques.	FROMAGEOT	 Chimie biologique.
G. DARMOIS	 T Mathématiques générales.	LAPORTE	 Physique générale et Radioactivité.
J. FOURCART	 Géographie physique et Géologie dynamique.	JANET	 Mathématiques générales.
AUBEL	 T Chimie biologique.	PETIT	 T Biologie maritime.
Mme Joliot-Curie...	T Physique générale et Radioactivité.	QUENEY	 T Météorologie et dynamique atmosphérique.
PLANTEFOL	 T Botanique.	GALLIEN	 Biologie animale (P. C. B.).
CABANNES	 T Recherches physiques.	EICHORN	 Biologie végétale (P. C. B.).
GRASSÉ	 T Evolution des êtres organisés.	DE CUGNAC	 Biologie végétale (P. C. B.).
PREVOST	 T Chimie organique.	LAVAL	 Physique (P. C. B.).
BOULIGAND	 T Application de l'analyse à la Géométrie.	Mlle CAUCHOIS	 Chimie-Physique.
		THELLIER	 Physique du Globe.
		AUDUBERT	 Electrochimie.
		L'HÉRITIER	 Génétique.
		GRIVET	 T Radioélectricité.
		PONCIN	 Mécanique des fluides.
		THIRY	 T Mécanique appliquée.
		DUBREIL	 Mathématiques générales.
		QUELET	 Chimie (P. C. B.).
		JUNG	 Géologie.

Secrétaire CH. MONIER.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DES SCIENCES

Nom du Candidat :

Engeler

Prénoms :

Carl-Otto

Date de la soutenance :

15 Décembre 1949

Numéro d'ordre :

Série A, 480. N° 511

1

ENGELER (Carl-Otto). — Contribution à l'étude des curares de synthèse. — Paris, J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1950, in-8°, 68 pages.

*Th. Sc. Doct. Univ. Paris, 1950.
Ser. A. 480. N° 511.*

2

ENGELER (Carl-Otto). — Contribution à l'étude des curares de synthèse. — Paris, J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1950, in-8°, 68 pages.

*Th. Sc. Doct. Univ. Paris, 1950.
Ser. A. 480. N° 511.*

3

ENGELER (Carl-Otto). — Contribution à l'étude des curares de synthèse. — Paris, J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1950, in-8°, 68 pages.

*Th. Sc. Doct. Univ. Paris, 1950.
Ser. A. 480. N° 511.*

4

ENGELER (Carl-Otto). — Contribution à l'étude des curares de synthèse. — Paris, J. Peyronnet et Cie, Editeurs, 1950, in-8°, 68 pages.

*Th. Sc. Doct. Univ. Paris, 1950.
Ser. A. 480. N° 511.*

A LA MEMOIRE
DE MES PARENTS

A Madame RAMART-LUCAS
Professeur à la Faculté des Sciences

A Monsieur GAULT
Professeur Honoraire à la Faculté des Sciences

A Monsieur MONNIER
Professeur à la Faculté des Sciences

A Monsieur TREFOUEL

Membre de l'Institut
Directeur de l'Institut Pasteur
Chef du Service de Chimie Thérapeutique

A Madame TREFOUEL

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

INTRODUCTION

HISTORIQUE

C'est Pietro Martin d'Anghera qui, le premier, dans son histoire *De orbe novo* mentionna en 1516 l'existence du curare, poison de flèche. Ce poison fut rapporté en Europe sous le nom de « Ourari » peu après la découverte de la Guyane par Raleigh en 1595. Mais c'est seulement Humbolt qui, dans son *Voyage aux régions équinoxiales du Nouveau Continent* décrit, en 1807, la préparation du curare par les Indiens. Il en dévoile l'origine principale : une liane de la famille des Strychnos. Bien d'autres plantes étaient utilisées par les différentes tribus indiennes, ce qui explique les toxicités variables, bien que toujours très élevées, des diverses préparations de curare. Cette toxicité a fait hésiter bien longtemps à utiliser le curare en médecine. Il faut arriver au début du XIX^e siècle pour entendre parler des applications possibles de ses propriétés antispasmodiques. C'est Brodie (1) qui, en 1811, suggéra le premier l'idée de l'employer dans le tétanos. Les travaux de Claude Bernard (2) ouvrirent ensuite la période des recherches physiologiques proprement dites en démontrant l'utilisation possible du curare comme anticonvulsivant.

Plus tard on voit se multiplier les essais dans la chorée, la rage, l'empoisonnement par la strychnine, mais les résultats sont peu concluants par suite de la variété des mélanges d'alcaloïdes employés.

Ce n'est qu'à partir des travaux de King (3-8) et Wintersteiner (9) que l'on fut en possession d'une solution standardisée d'un produit actif du curare « la d-tubocurarine ». Alors commencèrent réellement les recherches cliniques.

Ce furent West (10) et Bennet (11-12) qui prirent l'initiative des essais sur l'homme; le premier dans le traitement des paraplégies spasmodiques et de la rigidité parkinsonienne; le second dans la prévention des accidents provoqués par la convulsivothérapie cardiazolique.

Une innovation importante fut l'emploi de la d-tubocurarine, comme adjuvant de l'anesthésie. Dès 1941, le Dr Wright, de New-York, suggérait aux anesthésistes d'expérimenter l'Intocostrine (solution d'ailleurs impure mais standardisée de curare), pour améliorer la résolution musculaire au cours des opérations abdominales. Les premiers rapports cli-

niques furent faits par Griffith et Johnson (13) et leurs conclusions, très favorables, furent confirmées par de nombreux expérimentateurs.

L'emploi du curare s'est généralisé dans la chirurgie abdominale (Hathaway, 14) et on l'associe soit au cyclopropane (Cullen, 15), soit au pentothal (Gray, 16), soit encore à l'éther ou au protoxyde d'azote (Brody, 17).

Cette association présente un grand intérêt car en dehors de son action myorésolutive :

1) elle permet de réduire de 50 % la dose de l'anesthésique (Adams, 18);

2) elle diminue l'effet de choc sur l'opéré du fait de la réduction du taux de l'anesthésique et aussi, semble-t-il, par une action anti-choc (Merle d'Aubigné, 19);

3) elle permet des interventions chez des sujets âgés ou particulièrement résistants aux anesthésiques;

4) contrairement à l'action des anesthésiques, celle du curare peut être aisément arrêtée par la prostigmine.

On utilise aussi le curare pour faciliter l'intubation endotrachéale et en bronchoscopie pour ses effets broncho-émollients. Whitacre (20) préconise, dans ce cas, l'association avec des anesthésiques locaux.

Cependant, on a noté de fréquents accidents tels que hypotension et broncho-contriction, dus à l'emploi de la d-tubocurarine. On les attribue en général à une libération d'histamine provoquée par l'injection de cet alcaloïde (21).

LA CONSTITUTION CHIMIQUE DU CURARE

Nombreuses furent les recherches poursuivies dans le but d'isoler des produits chimiquement purs du curare des Indiens, celui-ci ayant été, pendant de longues années, l'unique matière première dont on disposait.

Boussingault (22) a extrait, le premier, du curare brut, un « Principe amer ». Plus tard, Pelletier (23), Sachs (24), Preyer (25) et d'autres ont essayé, mais en vain, d'obtenir des produits cristallisés. La qualité très variable des préparations brutes rendait les recherches extrêmement difficiles.

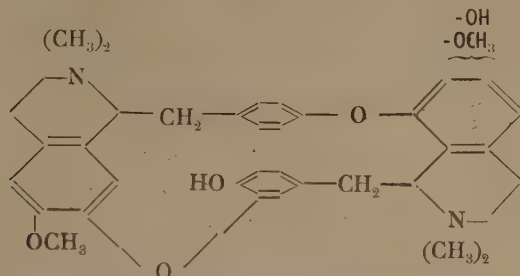
En 1895, Boehm (26-27) étiquetait les diverses préparations d'après la forme du récipient qui les contenait. Il distinguait : les curares « en pot » et les curares « en tube », tous deux poisons relativement faibles et utilisés pour la petite chasse. Le curare « enalebasse », d'une toxicité beaucoup plus grande, servait pour la guerre et la grande chasse. De chaque sorte de curare il réussit à isoler un corps amorphe, mais presque pur. C'étaient trois sels ammonium quaternaires correspondant aux formules brutes : $C_{19}H_{25}O_2N$, $C_{19}H_{21}O_4N$, $C_{19}H_{26}O_2N$. Il les nomma curarines. De plus, il isola deux alcaloïdes à peu près dépourvus d'activité curarisante; ce sont deux amines tertiaires, nommées curines de formules $C_{20}N_{23}O_3N$ et $C_{19}H_{21}O_3N$.

Plus de trente ans plus tard, Spaeth (28-29) reprenait le travail et montrait que l'une des curines de Boehm était la forme lévogyre de la

d-bébérine, alcaloïde du *Radix pareiræ bravæ*, facilement accessible, et que l'on trouve dans le commerce comme fébrifuge.

Entre 1932 et 1934, Faltis (30), King (3-8) et Spaeth (28-29) sont parvenus par différentes méthodes à la conclusion que les formules de Boehm devaient être doublées.

Après avoir prouvé que la d-tubocurarine et le chlorométhylate de curine sont isomères et probablement diastéréoisomères, King, en 1935, a enfin isolé, d'une préparation de curare de musée, la d-tubocurarine sous forme cristalline, et en a déterminé la constitution en la comparant à celle de la d-bébérine.



En 1943 Wintersteiner et Dutcher (9) sont parvenus à isoler la tubocurarine du *Chondodendron tomentosum*, avec un bon rendement, permettant ainsi la fabrication à grande échelle.

Presque tous les travaux médicaux ont dès lors été exécutés avec des préparations de tubocurarine. Ceci explique que l'attention a été partiellement détournée des recherches de Schmid et Karrer (31) et de Folkers (32).

D'autre part, les travaux fort importants de Wieland (33-35) exécutés pendant la guerre en Autriche, sont restés, de ce fait, inconnus pendant longtemps des pays anglo-saxons. Du curare en calebasse et de l'écorce de « *Loganiaceae Strychnos toxifera* », Wieland réussit à isoler des alcaloïdes d'une toute autre classe, qu'il nomma Toxiférines. L'une d'elles, la Toxiférine I, est le produit le plus toxique connu jusqu'à présent. A la dose de 0,3 γ, il paralyse une grenouille de 40 g. Les Toxiférines, qui sont des dérivés de l'indol, diffèrent donc chimiquement des autres curares qui sont pour la plupart des dérivés de l'isoquinoléine.

En définitive, un grand nombre d'alcaloïdes possédant des propriétés curarisantes ont été isolés depuis la fin du siècle dernier. Mais seule la d-tubocurarine, devenue facilement accessible, a trouvé des applications étendues en médecine.

LES CURARES DE SYNTHÈSE

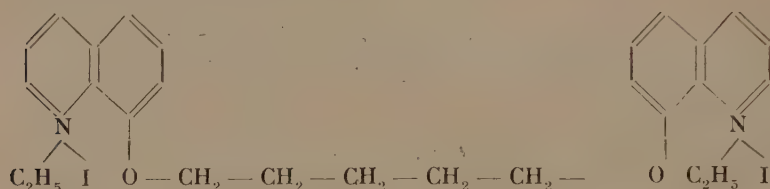
Malgré les progrès apportés par les travaux de Wintersteiner et Dutcher, la préparation de la d-tubocurarine à grande échelle reste une opération délicate et le prix de revient en est très élevé.

Cependant, l'emploi du curare s'étant généralisé, il devenait intéressant de posséder une gamme de curarisants pouvant s'adapter plus spécialement à chaque application : chirurgie abdominale, chirurgie thoracique, bronchoscopie, chirurgie des extrémités, convulsivothérapie.

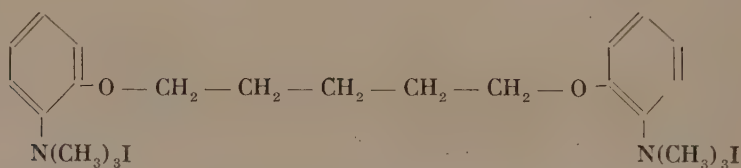
La synthèse totale d'un curare naturel n'a pas encore été réalisée, mais de nombreux essais de préparation de curarisants synthétiques ont donné d'intéressants résultats (36).

Toutefois, parmi les nombreux sels ammonium quaternaires doués de propriétés curarisantes, il en est peu qui présentent une action spécifique suffisante pour permettre leur emploi clinique.

Partant de l'idée qu'en simplifiant la molécule de la d-tubocurarine on pourrait respecter une partie de ses propriétés thérapeutiques, Bovet et ses collaborateurs (37-39) sont arrivés à un produit de synthèse dont l'activité curarisante est voisine de celle de la d-tubocurarine : c'est le diodoéthylate de bis(quinoléyloxy-8,8')1,5 pentane.

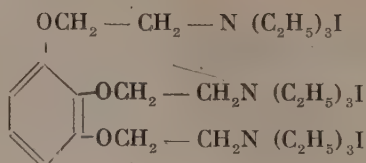


Poursuivant leurs recherches dans ce domaine, ils sont parvenus à des termes plus simples encore : le diiodométhylate de bis(diméthyl-amino-2,2' phénoxy)1,5 pentane se montre en particulier plus actif que



la d-tubocurarine chez certaines espèces animales, mais l'action hypotensive de ce produit empêche son utilisation.

Bovet et Y. de Lestrangé (38) furent alors amenés à étudier les éthers phénoliques de la triéthylcholine; parmi ceux-ci, le triéther du pyrogallol se montra le plus intéressant. Ce corps a une activité quatre fois moins intense que la d-tubocurarine, mais ses actions secondaires sont beaucoup plus faibles.



ORIGINE DES TRAVAUX FAISANT L'OBJET DE CETTE THÈSE

C'est cette marge de sécurité particulièrement intéressante qui nous a incité à entreprendre l'étude systématique des modifications que pourraient apporter à l'action physiologique les diverses transformations chimiques de cette molécule. Nous avons voulu en particulier déterminer le rôle joué par :

Le groupement phénolique. Dans ce but, nous avons préparé des corps aryl-aliphatiques avec chaînes latérales à groupement ammonium quaternaire fixées directement sur le noyau sans l'intermédiaire du groupement OH.

La longueur des chaînes latérales portant le groupement ammonium quaternaire.

L'introduction de substituants supplémentaires sur le noyau tels que : halogène, alcoyl, méthoxy.

La multiplication des chaînes à fonction ammonium quaternaire.

La substitution du noyau benzénique par le noyau naphtalénique, aussi bien dans le groupe des éthers phényliques que dans celui des corps avec chaînes à fonction ammonium quaternaire directement fixées sur le noyau.

La substitution du noyau benzénique par l'éther diphénylique.

PLAN DE LA THESE

L'exposé des recherches poursuivies comprendra trois parties :

- I. — Synthèse et purification des produits étudiés.
- II. — Mesures d'absorption.
- III. — Etude physiologique.

I. Synthèse et Purification des Produits

Ces produits appartiennent à 3 séries :

A. — Série des dérivés benzéniques

Chaînes à groupement ammonium quaternaire fixées sur le noyau sans l'intermédiaire de OH.

- 1 a) Monochaines en C_1 ou C_2 ou C_3 .
- 1 b) Monochaines en $C_1 + 1$ substituant sur le noyau.
- 1 c) Monochaines en $C_2 + 1$ substituant sur le noyau.
- 1 d) Monochaines en $C_1 + 2$ substituants sur le noyau.
- 1 d) Monochaine en $C_1 + 3$ substituants sur le noyau.
- 2 a) Dichaines en C_1 sans autres substituants.
- 2 b) Dichaines en C_2 sans autres substituants.
- 2 c) Dichaines, l'une en C_1 l'autre en C_2 .
- 2 d) Dichaine en $C_1 + 1$ substituant sur le noyau.
- 2 e) Dichaine en $C_1 + 2$ substituants sur le noyau.
- 3 Trichaines en C_1 sans autre substituant.
- 4 Tétrachaines en C_1 sans autre substituant.
- 5 Pentachaine en C_1 sans autre substituant.

B. — Série des dérivés naphthaléniques

- 1) Chaînes à groupement ammonium quaternaire fixées sur le noyau sans l'intermédiaire d'oxygène.
 - 1 a) Dichaines en C_1 sur le noyau du naphthalène ou de la tétraline.
 - 1 b) Trichaine en C_1 .
- 2) Chaînes à groupement ammonium quaternaire fixées sur le noyau par l'intermédiaire d'oxygène.
 - 2 a) Monochaine en C_2 sur le noyau du naphthalène ou de la tétraline.
 - 2 b) Dichaines en C_2 .

C. — Un dérivé du diphenyléther

Dichaine en C_1 .

MÉTHODES GÉNÉRALES DE PRÉPARATION

Soulignons tout de suite que les méthodes de préparation des produits étudiés varient suivant l'éloignement de la fonction ammonium quaternaire fixée sur la chaîne aliphatique et la position de cette chaîne sur le noyau aromatique.

Cependant, pour la préparation des produits intermédiaires à polychaînes latérales en C_{11} , nous nous sommes adressés, d'une manière générale, à quatre méthodes.

- a) la chlorométhylation;
- b) la chloruration des dérivés aryl-méthylés par le chlorure de sulfuryle en présence de peroxyde de benzoyle comme catalyseur;
- c) la bromuration des dérivés aryl-méthylés par le brome;
- d) la bromuration des dérivés aryl-méthylés par la bromosuccinimide en présence de peroxyde de benzoyle comme catalyseur.

a) La chlorométhylation décrite par Grassi (40), Blanc (41) et Quélet (42) a reçu de nombreuses applications mais aussi de fréquentes modifications. C'est une méthode élégante, et si l'on ne dispose pas des dérivés aryl-méthylés, c'est souvent le seul moyen d'obtenir les dérivés chlorométhylés. Mais au point de vue pratique elle présente bien des désavantages. Les rendements sont souvent faibles et la durée de la réaction est longue. L'utilisation de l'acide chlorhydrique gazeux, surtout si l'on travaille sur de grandes quantités, comporte des inconvénients. De plus, on obtient souvent des mélanges de différents isomères. Enfin, on ne peut pas fixer plus de deux groupes chlorométhylés sur le même noyau.

b) La chloruration des dérivés aryl-méthylés décrite par Kharasch (43), avec le chlorure de sulfuryle et du peroxyde de benzoyle comme catalyseur, donne de bons rendements. Les produits de la réaction sont faciles à isoler. Cette méthode permet aussi d'obtenir des dérivés avec plus de deux groupes chlorométhylés (44).

Si l'on dispose des matières premières nécessaires, cette méthode est bien préférable à la chlorométhylation.

c) La bromuration des dérivés aryl-méthylés par le brome est la méthode classique pour obtenir des bromométhylés, mais les rendements sont souvent défectueux et sont encore plus mauvais dans le cas des corps avec plus de deux groupements méthylés (Mesitylène 2 %).

d) Dans la plupart des cas, le brome est très avantageusement remplacé par la bromosuccinimide en utilisant le peroxyde de benzoyle comme catalyseur.

La bromosuccinimide a été employée par Ziegler (45) pour la bromuration sur le carbone en position α par rapport à une double liaison. Schmid et Karrer (46) ont démontré que la durée de cette réaction est très abrégée par l'utilisation du peroxyde de benzoyle comme catalyseur.

C'est ainsi qu'ils ont pu transformer le toluène en bromure de benzyle avec de bons rendements. Sans catalyseur, Buu-Hoi (47) n'a constaté aucune réaction. Lecocq (48), au contraire, a bromé des méthyl-naphtalènes sans employer de catalyseur.

Nous avons constaté qu'avec la bromosuccinimide les rendements sont nettement supérieurs à ce que donne la bromuration directe. La durée de la réaction est plus courte, et il n'y a pas de dégagement d'acide bromhydrique. On peut facilement travailler sur de petites quantités. L'isolement des produits est très simple. Il faut simplement essorer la succinimide et distiller ou bien laisser cristalliser le produit de la réaction.

Nous énoncerons, de plus, quelques règles générales sur la préparation des sels ammonium quaternaires arylaliphatiques.

I. — Dérivés à chaînes latérales à groupe ammonium quaternaire fixées sur le noyau du benzène, du naphthalène ou de la tétraline sans l'intermédiaire d'oxygène.

A) Monochaine à 1 seul atome de carbone.

Produits du type : $\text{Ar} - \text{CH}_2\text{N}^+\text{X}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$

Ces produits sont préparés par action des bromométhyl-benzènes ou -naphtalènes sur la triéthylamine dans l'alcool ou dans le benzène comme solvant, à température ambiante ou au bain-marie. Si le dérivé bromométhylé est liquide on peut également opérer sans solvant.

B) Polychaînes à 1 seul atome de carbone.

Produits du type : $\text{Ar} [- \text{CH}_2\text{N}^+\text{X}(\text{C}_2\text{H}_5)_3]_n$

Pour préparer ces produits, on peut dissoudre le dérivé polybromométhylé dans la quantité nécessaire de benzène à température ambiante, ajouter un excès de triéthylamine et laisser reposer 48 heures. Comme les ammonium quaternaires sont insolubles dans le benzène, une partie seulement des groupes bromométhylés réagit avec la triéthylamine. On obtient un produit blanc, d'une composition variable. Pour faire réagir tous les groupes bromométhylés, on décante le benzène et dissout ensuite le produit solide dans un peu d'alcool anhydre, ajoute de la triéthylamine et laisse réagir 24 heures à la température ambiante.

Nous sommes arrivés à cette méthode par les considérations suivantes :

a) L'emploi des dérivés bromométhylés est presque toujours préférable à celui des chlorométhylés et iodométhylés. Les chlorométhylés sont souvent peu réactifs et donnent des ammonium quaternaires très hygroscopiques. Les iodométhylés sont trop réactifs et donnent des produits colorés, de composition variable.

b) Il est préférable de laisser réagir les dérivés bromométhylés sur la triéthylamine tout d'abord dans le benzène plutôt que dans l'alcool, parce que ces bromométhylés sont souvent peu solubles dans l'alcool

froid. Dans l'alcool chaud, le brome réagit sur le solvant. On opère à la température ambiante et non au bain-marie, parce qu'à chaud les produits obtenus acquièrent souvent une coloration que la recristallisation ne fait pas disparaître.

La préparation des corps à trois, quatre ou cinq groupes ammonium quaternaires s'est avérée particulièrement difficile. Ces substances sont toutes, à l'exception du produit symétrique à trois chaînes, peu maniables. On les obtient, sous forme d'une huile qu'on peut arriver cependant à transformer en une masse solide mais amorphe, par dissolutions et précipitations successives. Pour cela, les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant l'alcool et l'éther anhydres. Une fois solidifiés, ces corps sont relativement stables. En flacons fermés ils se gardent pendant plusieurs mois.

Deux raisons expliquent pourquoi nous avons préparé directement les ammonium quaternaires sans passer par l'intermédiaire des amines tertiaires :

a) Les amines tertiaires benzyliques réagissent sur l'iodure d'éthyle avec de mauvais rendements.

b) Dans le cas des dérivés ortho-dibromométhylés, il est difficile d'obtenir les amines tertiaires par suite de la formation d'un sel ammonium quaternaire interne.

C) Polychaînes à 2 atomes de carbone.

Produits du type : $\text{Ar} [- \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N X (C}_2\text{H}_5)_3]_n$

Nous avons au contraire préparé ces corps par action de l'iodure d'éthyle sur les amines tertiaires correspondantes, en employant l'alcool comme solvant.

Les amines tertiaires sont obtenues à partir des produits β -halogénés et de la diéthylamine, ou à partir des amines primaires et du bromure d'éthyle.

La réaction des produits β -halogénés sur la triéthylamine se fait avec de mauvais rendements.

II. — Dérivés à chaînes latérales à groupe ammonium quaternaire fixées sur le noyau du naphthalène ou de la tétraline par l'intermédiaire d'oxygène.

Mono- et polychaînes à 2 atomes de carbone.

Produits du type : $\text{Ar} [- \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N X (C}_2\text{H}_5)_3]_n$

Ces produits sont préparés par action de l'iodure d'éthyle sur les amines tertiaires correspondantes, avec l'alcool comme solvant.

Les amines tertiaires sont elles-mêmes obtenues par action du diéthylamino- β -chloroéthane sur des phénols ou naphhtols sodés.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

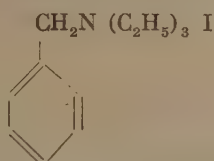
A. — SÉRIE DES DÉRIVÉS BENZÉNIQUES

Chaînes à groupement ammonium quaternaire fixées sur le noyau sans l'intermédiaire d'oxygène.

1 a) Monochaines en C₁, C₂ ou C₃

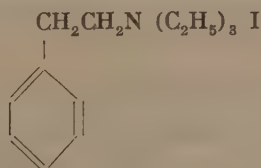
N° 2645 CT

IODURE DE (TRIÉTHYLAMMONIUM) 1¹ MÉTHYLBENZÈNE * (49)



Un mélange de : 4,3 g. de chlorure de benzyle + 3,0 g. de triéthylamine + 5 cm³ d'alcool, est chauffé pendant 2 heures au bain-marie. On laisse cristalliser, essore, et lave avec de l'éther anhydre. Comme le chlorure est très hygroscopique, il est transformé en iodure par deux traitements successifs, l'un à l'hydroxyde d'argent, préparé à partir de 4 g. de nitrate d'argent, l'autre à l'acide iodhydrique. La solution aqueuse de l'iodure est évaporée à sec et le résidu recristallisé 3 fois dans un mélange de méthanol et d'éther acétique anhydres. F = 170°. Rendement : 4 g., soit : 38 %. Dosage d'iode : Trouvé : 39,69 % I. Calculé pour C₁₃H₂₂N I : 39,78 % I.

N° 2626 CT. — IODURE DE (TRIÉTHYLAMMONIUM)1² ÉTHYLBENZÈNE (50)



a) N-diéthyl-β-phényléthylamine

On chauffe 14 heures à 140°, en tube scellé : 7,0 g. de chlorure de

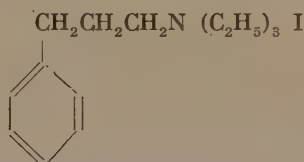
* Nous nous rendons compte que la nomenclature que nous avons choisie pour les sels ammonium quaternaires n'est pas tout à fait en accord avec la convention de Liège, mais elle nous paraît la méthode la plus simple pour nommer ces corps. Nous l'avons également appliquée dans la suite pour les corps simples qui pourraient facilement être nommés d'après les règles de Liège.

phényléthyle; 12,0 g. de diéthylamine; 10 cm³ de benzène anhydre. Le produit de la réaction est alors dissous dans de l'acide chlorhydrique 5 N, et décanté de la couche benzénique. On ajoute un excès de soude, extrait avec de l'éther, et fractionne le résidu dans un ballon Vigreux. Eb. = 128°/30 mm. Rendement : 4,3 g., soit 50 %. Dosage : 0,1135 g. sont neutralisés par 6,3 cm³ de HCl N/10 (tournesol). Calculé pour C₁₂H₁₉N = 6,41 cm³.

b) Iodure de (triéthylammonium)1² éthylbenzène

On mélange 4,2 g. de N-diéthyl-β-phényléthylamine; 4,0 g. d'iodure d'éthyle; 5 cm³ de benzène anhydre, et l'on chauffe le tout 3 heures au bain-marie. On laisse cristalliser, essore, lave avec de l'éther anhydre, et recristallise deux fois dans un mélange d'éthanol et d'éther anhydres. Rendement : 4,0 g., soit 50 %. Dosage d'iode : trouvé : 37,65 % I. Calculé pour C₁₄H₂₄N I : 38,10 % I.

N° 2688 CT. — IODURE DE (TRIÉTHYLAMMONIUM)1³ PROPYLBENZÈNE



a) N-diéthyl-γ-phénylpropylamine

Un mélange de : 10 g. de γ-bromopropylbenzène (51); 20 g. de diéthylamine; 30 cm³ de benzène absolu, est chauffé 14 heures à 110°, en tube scellé. L'amine est extraite avec de l'acide chlorhydrique 5 N. On ajoute ensuite un excès de lessive de soude, extrait à l'éther, sèche sur du sulfate de sodium, évapore le solvant, et fractionne le résidu dans le vide. Eb. = 132°/30 mm. Rendement : 8,1 g., soit 84 %. Dosage : 0,3041 g. sont neutralisés par 15,9 cm³ de HCl N/10 (tournesol). Calculé = 15,93 cm³.

b) Iodure de (triéthylammonium)1³ propylbenzène

On mélange : 5,0 g. de N-diéthyl-γ-phénylpropylamine; 5,0 g. d'iodure d'éthyle, et laisse à température ordinaire pendant 24 heures. Le produit solidifié est trituré avec de l'éther, essoré et recristallisé deux fois dans un mélange de méthanol et d'éther anhydres. F = 96° *. Rendement : 3,9 g., soit 43 %. Dosage d'iode : trouvé : 36,77 % I. Calculé pour C₁₅H₂₆NI : 36,55 % I.

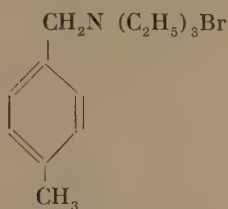
* Nous avons déterminé tous les points de fusion dans le vide, dans un bloc chauffé électriquement.

Les sels ammonium quaternaires pour lesquels nous n'avons pas donné de point de fusion ne fondent pas à une température déterminée.

1 b) Monochaîne en C₁ + 1 substituant sur le noyau

N° 2752 CT

BROMURE DE (TRIÉTHYLAMMONIUM)¹ DIMÉTHYL-1, 4 BENZÈNE



a) Bromométhyl-1-méthyl-4 benzène (52)

On chauffe : 10,6 g. de p-xylène (1/10 mol.) : 8,9 g. de bromosuccinimide (1/20 mol.); 20,0 g. de tétrachlorure de carbone; 0,2 g. de peroxyde de benzoyle, 1 heure au bain-marie. Le mélange refroidi est essoré, le solvant est évaporé, et le résidu distillé. Le produit est très lacrymogène. Eb. = 111°/20 mm. F = 35°. F_{lit} = 35°. Rendement : 4,7 g., soit 51 % (calculé sur la bromosuccinimide).

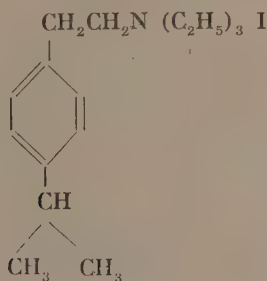
b) Bromure de (triéthylammonium)¹ diméthyl-1, 4 benzène

Un mélange de : 4,7 g. de bromométhyl-1-méthyl-4 benzène; 15 cm³ de benzène anhydre; 5 cm³ de triéthylamine, est laissé à température ordinaire pendant 24 heures. Pour terminer la réaction, on ajoute 30 cm³ de benzène, chauffe 2 heures au bain-marie, essore les cristaux, lave avec de l'éther anhydre et recristallise dans un mélange d'alcool et d'éther anhydres. F' = 194°. Rendement : 5,3 g., soit 73 %. Dosage de brome : trouvé : 28,03 % Br. Calculé pour C₁₄H₂₄N Br : 27,92 % Br.

1 c) Monochaîne en C₂ + 1 substituant sur le noyau

N° 2654 CT

IODURE DE (TRIÉTHYLAMMONIUM)¹ ÉTHYL-1-ISOPROPYL-4 BENZÈNE



a) *Cyanure d'isopropyl-4 benzyle*

On ajoute goutte à goutte 28 g. de chlorure d'isopropyl-4 benzyle dissous dans 30 cm³ d'alcool à une solution de 10 g. de cyanure de sodium dans 10 cm³ d'eau chauffée au bain-marie. Pour terminer la réaction, on chauffe 6 heures à reflux. On laisse refroidir, essore, et lave le chlorure de sodium plusieurs fois avec peu d'alcool. On distille la majeure partie de l'alcool dans le vide, dissout dans 100 cm³ d'éther, lave trois fois avec de l'eau, sèche, chasse le solvant, et distille le résidu. Le nitrile passe entre 158 et 160°/50 mm. Rendement : 18,2 g., soit 67 %.

b) *(β-aminoéthyl)1-isopropyl-4 benzène*

18,2 g. de cyanure d'isopropyl-4 benzyle; 18,2 g. de nickel de Raney (53); 0,35 g. de soude caustique dissous dans 180 cm³ d'alcool, sont hydrogénés à température et pression ordinaires. L'hydrogénation est terminée au bout d'une heure. Le nickel est alors essoré et lavé plusieurs fois avec de l'alcool. Le filtrat est acidifié avec de l'acide chlorhydrique 5 N, la majeure partie de l'alcool est distillée, et la solution lavée avec 100 cm³ d'éther. La couche aqueuse est rendue fortement alcaline avec de la lessive de soude, et extraite à l'éther. Le solvant est enfin chassé, et le résidu fractionné. Eb. = 155-156°/55 mm. Rendement : 14,8 g., soit 81 %. Dosage : 0,2435 g. sont neutralisés par 14,7 cm³ HCl N/10. Calculé : 14,92.

c) *(β-diéthylaminoéthyl)1-isopropyl-4 benzène*

On mélange : 7,7 g. de (β-aminoéthyl)1-isopropyl-4 benzène; 5,2 g. de bromure d'éthyle; 2,0 g. de soude caustique dissous dans 2 cm³ d'eau, et laisse à température ordinaire pendant 24 heures. On ajoute alors : 5,2 g. de bromure d'éthyle et 2,0 g. de soude caustique dans 2 cm³ d'eau, et on abandonne pendant 24 heures à température ordinaire. Le produit est dissous dans de l'éther, lavé avec de l'eau, séché et distillé. A 115-120°/2 mm. passe une huile incolore. Rendement : 4,5 g., soit 45 %. Dosage : 0,1695 g. sont neutralisés par 7,75 cm³ HCl N/10 (tournesol). Calculé : 7,73 cm³.

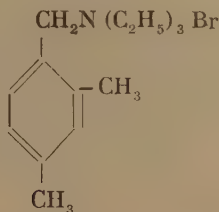
d) *Iodure de (triéthylammonium)1² éthyl-1-isopropyl-4 benzène*

Un mélange de : 4,5 g. de (β-diéthylaminoéthyl)1-isopropyl-4 benzène; 3,2 g. d'iodure d'éthyle; 5 cm³ de benzène anhydre, est laissé à température ordinaire pendant 24 heures, puis chauffé pendant 2 heures au bain-marie. L'huile formée, lavée plusieurs fois avec de l'éther anhydre, cristallise. Elle est recristallisée dans un mélange d'acétone et d'éther anhydres. F = 114°. Rendement : 3,2 g., soit 40 %. Dosage d'iode : trouvé : 33,31 % I. Calculé pour C₁₇H₃₀N I : 33,83 % I.

1 d) Monochaîne en C, + 2 substituants sur le noyau

N° 2733 CT

BROMURE DE (TRIÉTHYLAMMONIUM)¹ TRIMÉTHYL-1, 2, 4 BENZÈNE



a) Bromométhyl-1-diméthyl-2, 4 benzène

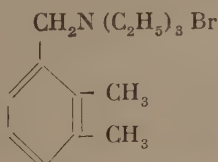
On mélange : 10 g. de chlorométhyl-1-diméthyl-2, 4 benzène (54) ; 50 g. d'acétate de sodium fondu ; 150 cm³ d'acide acétique, et chauffe le tout 5 heures à reflux. Le mélange refroidi est versé dans 500 cm³ d'eau et extrait à l'éther. Le solvant est chassé. On ajoute 150 cm³ d'acide acétique et 15 cc. d'acide bromhydrique à 66 %, et on chauffe pendant 5 heures à reflux. On verse dans 500 cm³ d'eau, extrait à l'éther, lave avec du bicarbonate de sodium et puis avec de l'eau, sèche, chasse le solvant, et fractionne dans un ballon Vigreux. Le produit est lacrymogène. Eb. = 119°/15 mm. Rendement : 10 g., soit 77 %.

b) Bromure de (triéthylammonium)¹ triméthyl-1, 2, 4 benzène

On mélange : 3,0 g. de bromométhyl-1-diméthyl-2, 4 benzène ; 5 cm³ de benzène anhydre ; 2,0 g. de triéthylamine, et laisse à température ambiante pendant 48 heures. On décante le solvant, dissout dans 5 cm³ d'alcool et précipite par de l'éther. Le produit est essoré et recristallisé dans un mélange d'alcool et d'éther anhydres. F = 147°. Rendement : 2,1 g., soit 47 %. Dosage de brome : trouvé : 26,71 % Br. Calculé pour C₁₅H₂₆N Br : 26,61 % Br.

N° 2702 CT

BROMURE DE (TRIÉTHYLAMMONIUM)¹ TRIMÉTHYL-1, 2, 3 BENZÈNE

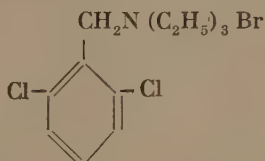


Un mélange de : 2,3 g. de bromométhyl-1-diméthyl-2, 3 benzène (55) ; 2,0 g. de triéthylamine ; 5 cm³ de benzène anhydre, est laissé à température ordinaire pendant 24 heures. Les cristaux qui se sont déposés sont essorés, lavés avec de l'éther anhydre et recristallisés deux fois dans un

mélange d'alcool et d'éther anhydres. Rendement : 2,3 g., soit 75 %. Dosage de brome : trouvé : 26,81 % Br. Calculé pour $C_{15}H_{26}N Br$: 26,61 % Br.

N° 2735 CT

BROMURE DE (TRIÉTHYLAMMONIUM)¹ MÉTHYL-1-DICHLORO-2, 6 BENZÈNE



a) *Bromométhyl-1-dichloro-2, 6 benzène*

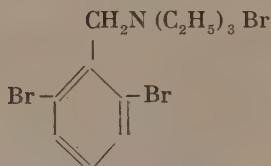
10,0 g. de dichloro-2, 6 toluène (56); 12,0 g. de bromosuccinimide (20 % d'excès); 40 cm³ de tétrachlorure de carbone anhydre; 0,2 g. de peroxyde de benzoyle, sont chauffés 2 heures au bain-marie. On essore la succinimide, chasse le solvant, et distille le résidu. Le produit est recristallisé dans de l'éther de pétrole. C'est une substance lacrymogène. Eb. = 145°/15 mm. F = 55°. Rendement : 12,6 g., soit 85 %. Dosage de brome : trouvé : 33,10 % Br. Calculé pour $C_7H_5Cl_2Br$: 33,31 % Br.

b) *Bromure de (triéthylammonium)¹ méthyl-1-dichloro-2, 6 benzène*

3,5 g. de bromométhyl-1-dichloro-2, 6 benzène; 5 cm³ de benzène anhydre; 2,5 g. de triéthylamine, sont laissés à température ambiante pendant 24 heures. Les cristaux formés sont essorés et recristallisés deux fois dans un mélange d'alcool et d'éther anhydres. Rendement : 1,8 g., soit 35 %. Dosage de brome : trouvé : 23,67 % Br, 4,31 % N. Calculé pour $C_{13}H_{20}N Cl_2Br$: 23,43 % Br, 4,13 % N.

N° 2736 CT

BROMURE DE (TRIÉTHYLAMMONIUM)¹ MÉTHYL-1-DIBROMO-2, 6 BENZÈNE



a) *Bromométhyl-1-dibromo-2, 6 benzène (57)*

On dissout 6,6 g. de dibromo-2, 6 toluène (58) dans 30 cm³ de tétrachlorure de carbone anhydre, ajoute 5,5 g. de bromosuccinimide, 0,2 g. de peroxyde de benzoyle, et chauffe le tout au bain-marie pendant 2 heures. Après refroidissement, on essore la succinimide, chasse le solvant, et distille le résidu. Le produit cristallise immédiatement. Il est

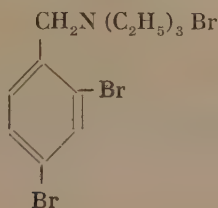
lacrymogène. Eb. = 167°/15 mm. F = 80°. F_{lit} = 80°. Rendement : 8,2 g., soit 94 %.

b) *Bromure de (triéthylammonium)1¹ méthyl-1-dibromo-2, 6 benzène*

On dissout 3,0 g. de bromométhyl-1-dibromo-2, 6 benzène dans 10 cm³ de benzène anhydre, ajoute 4,0 g. de triéthylamine, et chauffe le tout pendant 3 heures au bain-marie. On précipite avec de l'éther et recristallise deux fois dans un mélange d'alcool et d'éther anhydres. Rendement : 1,8 g., soit 46 %. Dosage de brome : trouvé : 18,76 % Br ionisé. Calculé pour C₁₃H₂₀N Br₃ : 18,58 % Br.

N° 2732 CT

BROMURE DE (TRIÉTHYLAMMONIUM)1¹ MÉTHYL-1-DIBROMO-2, 4 BENZÈNE



a) *Bromométhyl-1-dibromo-2, 4 benzène (57)*

On dissout 13,0 g. de dibromo-2, 4 toluène dans 50 cm³ de tétrachlorure de carbone anhydre (58); puis on ajoute 11,0 g. de bromosuccinimide (20 % d'excès) et 0,2 g. de peroxyde de benzoyle, et chauffe le tout pendant 2 heures au bain-marie. Après refroidissement, on essore la succinimide, lave avec du tétrachlorure de carbone, chasse le solvant, et fractionne le résidu dans un ballon Vigreux. Eb. = 165°-170°/15 mm. F = 41°. I = 40°-41°. Rendement : 8,0 g., soit 48 %.

b) *Bromure de (triéthylammonium)1¹ méthyl-1-dibromo-2, 4 benzène*

On dissout 3,0 g. de bromométhyl-1-dibromo-2, 4 toluène dans 5 cm³ de benzène anhydre, on ajoute 2,0 g. de triéthylamine, et laisse à température ambiante pendant 48 heures. On essore, lave avec de l'éther anhydre, et recristallise dans le mélange alcool/éther anhydres. Le produit cristallise sous forme de longues aiguilles. Rendement : 1,9 g., soit 48 %. Dosage de brome : trouvé : 18,81 % Br ionisé, 3,34 % N. Calculé pour C₁₃H₂₀N Br₃ : 18,58 % Br. 3,26 % N.

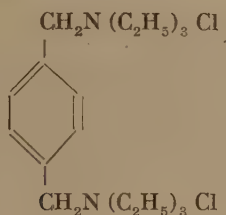
1 e) *Monochaine en C₁ + 3 substituants sur le noyau*

N° 2734 CT. — CHLORURE DE (TRIÉTHYLAMMONIUM)1¹
DIMÉTHYL-1, 2 MÉTHOXY-4-ISOPROPYL-5 BENZÈNE

dement : 3,4 g., soit 38 %. Dosage de brome : trouvé : 34,02 % Br. Calculé pour $C_{20}H_{38}N_2Br_2$: 34,27 % Br.

N° 2655 CT

DICHLORURE DE BIS(TRIÉTHYLAMMONIUM)1¹, 4¹ DIMÉTHYL-1, 4 BENZÈNE

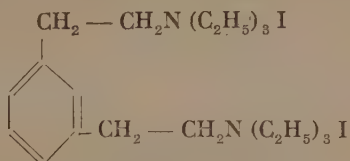


Un mélange de : 5,0 g. de dichlorométhyl-1, 4 benzène (62) dissous dans 15 cm³ de benzène anhydre + 6,0 g. de triéthylamine, est laissé à la température ordinaire pendant 24 heures, puis chauffé au bain-marie pendant une heure. L'ammonium quaternaire est essoré, lavé avec de l'éther anhydre, et recristallisé trois fois dans un mélange de méthanol et d'éther acétique. Rendement : 3,4 g., soit 30 %. Dosage de chlore : trouvé : 18,55 %. Calculé pour $C_{20}H_{38}N_2Cl_2$: 18,79 %.

2 b) Dichaines en C₂ sans autres substituants

N° 2673 CT

DIODURE DE BIS(TRIÉTHYLAMMONIUM)1², 3² DIÉTHYL-1, 3 BENZÈNE



a) Bis(β-aminoéthyl)1, 3 benzène

Le m- et le p- bis(β-aminoéthyl)benzène ont été préparés par Ruggli (63) par hydrogénation catalytique des phénylènediacétonitriles correspondants dans l'alcool ammoniacal, sous pression et à température élevée. Nous avons simplifié la méthode en hydrogénant à la pression et à la température ordinaires, en utilisant la soude alcoolique comme solvant. La durée de la réaction n'est pas plus longue, mais il faut employer davantage de catalyseur. Les rendements sont ainsi légèrement supérieurs. Par contre, appliquée à l'o-phénylènediacétonitrile, cette méthode ne donne pas un produit aussi homogène que celui obtenu en réduisant sous pression élevée.

Voici notre mode opératoire : un mélange de 20,0 g. de m-xylènedinitrile (64); 0,8 g. de soude caustique; 20,0 g. de nickel de Raney dans

400 cm³ d'alcool anhydre, est hydrogéné à température et pression ordinaires. L'hydrogénation est terminée au bout d'une heure et demie. L'amine est isolée, comme décrit page 22. Eb. = 131°/2 mm. Rendement : 13,5 g., soit 65 %. Dosage : 0,2242 g. sont neutralisés par 26,8 cm³ HCl N/10 (tournesol). Calculé : 27,1 cm³.

b) *Bis(β-diéthylaminoéthyl)1, 3 benzène*

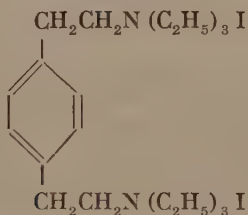
L'amine est préparée à partir de 5,0 g. de bis(β-aminoéthyl)1,3 benzène; 18,8 g. d'iodure d'éthyle et 4,8 g. de soude caustique, comme déjà décrit page 22, pour la préparation du (β-diéthylaminoéthyl)1-isopropyl-4 benzène. Eb. = 153°/3 mm. Rendement : 3,6 g., soit 47 %. Dosage : 0,0942 g. sont neutralisés par 6,9 cm³ HCl N/10 (tournesol). Calculé : 6,83 cm³.

c) *Diiodure de bis(triéthylammonium)1², 3² diéthyl-1, 3 benzène*

On mélange : 3,5 g. de bis(β-diéthylaminoéthyl)1, 3 benzène + 4,2 g. d'iodure d'éthyle + 10 cm³ de benzène anhydre, et chauffe le tout 2 heures au bain-marie. La couche inférieure se solidifie par refroidissement. Elle est recristallisée deux fois dans l'alcool anhydre. F = 239°. Rendement : 3,5 g., soit 40 %. Dosage d'iode : trouvé : 43,41 %. Calculé pour C₂₂H₄₂N₂I₂ : 43,14 %.

N° 2663 CT

DIODURE DE BIS(TRIÉTHYLAMMONIUM)1², 4² DIÉTHYL-1, 4 BENZÈNE (65)



a) *Bis(β-aminoéthyl)1, 4 benzène*

Un mélange de : 20,0 g. de p-xylènedinitrile (66); 0,8 g. de soude caustique; 20 g. de nickel de Raney, est hydrogéné dans 400 cm³ d'alcool anhydre, à 40°, et sous pression ordinaire. L'hydrogénation est terminée au bout d'une heure. L'amine est ensuite isolée, comme décrit page 22. Eb. = 135-145°/3 mm. Rendement : 12,5 g., soit 62 %. Dosage : 0,1385 g. sont neutralisés par 16,8 cm³ HCl N/10 (tournesol). Calculé : 16,68 cm³.

b) *Bis(β-diéthylaminoéthyl)1, 4 benzène*

L'amine est préparée à partir de 5 g. de bis(β-aminoéthyl)1, 4 benzène diamine; 18,8 g. d'iodure d'éthyle et 4,8 g. de soude caustique, comme déjà décrit page 22, pour la préparation du (β-diéthylaminoéthyl)1-iso-

propyl-4 benzène. Eb. = $156^{\circ}/2$ mm. Rendement : 3,5 g., soit 44 %. Dosage : 0,1100 g. sont neutralisés par 8,1 cm³ HCl N/10 (tournesol). Calculé : 7,96 cm³.

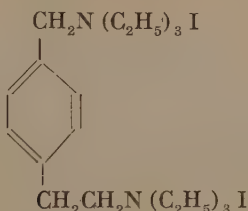
c) *Diiodure de bis(triéthylammonium)1², 4² diéthyl-1, 4 benzène*

Un mélange de : 3,5 g. de bis(β -diéthylaminoéthyl)1, 4 benzène; 4,2 g. d'iode d'éthyle; 10 cm³ de benzène anhydre, est chauffé pendant 2 heures au bain-marie. La couche inférieure se solidifie par refroidissement. Elle est trois fois de suite recristallisée dans un mélange de méthanol/éther acétique. F = 261° . Rendement : 4,1 g., soit 55 %. Dosage d'iode : trouvé : 42,91 %. Calculé pour C₂₂H₄₂N₂I₂ : 43,14 %.

2 c) Dichaines, l'une en C₁ et l'autre en C₂

N° 2664 CT

DIODURE DE BIS(TRIÉTHYLAMMONIUM)1¹, 4² MÉTHYL-1-ÉTHYL-4 BENZÈNE



a) *Diéthylaminométhyl-1 (β -diéthylaminoéthyl)4 benzène*

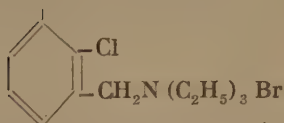
On mélange : 13,3 g. de chlorométhyl-1- β -chloroéthyl-4 benzène (67); 30 g. de diéthylamine; 30 cm³ de benzène anhydre, et chauffe le tout à 130° , en tube scellé, pendant 36 heures. L'amine est isolée, comme déjà décrit page 22, et fractionnée dans un ballon Vigreux. Eb. = $151^{\circ}/4$ mm. Rendement : 8,5 g., soit 48 %. Dosage : 0,1862 g. sont neutralisés par 14,1 cm³ HCl N/10 (tournesol). Calculé : 14,20 cm³.

b) *Diiodure de bis(triéthylammonium)1¹, 4² méthyl-1-éthyl-4 benzène*

5,0 g. de diéthylaminométhyl-1 (β -diéthylaminoéthyl)4 benzène + 9,0 g. d'iode d'éthyle + 10 cm³ d'alcool anhydre, sont chauffés à reflux, au bain-marie, pendant 4 heures. Les cristaux qui se forment par refroidissement sont essorés et recristallisés deux fois dans un mélange d'alcool/éther absolus. F = 251° . Rendement : 6,3 g., soit 55 %. Dosage d'iode : trouvé : 44,73 % I. Calculé pour C₂₁H₄₀N₂I₂ : 44,20 % I.

2 d) Dichaines en C₁ avec 1 substituant sur le noyau

N° 2749 CT. — DIBROMURE DE BIS(TRIÉTHYLAMMONIUM)1¹, 3¹
DIMÉTHYL-1, 3-CHLORO-2 BENZÈNE



a) *Dibromométhyl-1, 3-chloro-2 benzène*

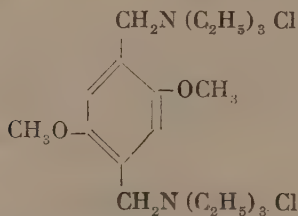
On mélange : 5,6 g. de diméthyl-1, 3-chloro-2 benzène (68); 17,9 g. de bromosuccinimide (25 % d'excès); 1,0 g. de peroxyde de benzoyle; 100 cm³ de tétrachlorure de carbone anhydre, et chauffe le tout 2 heures au bain-marie. On essore la succinimide, lave avec du tétrachlorure de carbone, chasse le solvant, et distille le résidu. La partie distillant entre 140 et 180°/12 mm. est recueillie séparément. Elle cristallise immédiatement. Le produit est recristallisé dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole. Il est lacrymogène. F = 87°. Rendement : 3,5 g., soit 29 %. Dosage de brome : trouvé : 53,82 % Br. Calculé pour C₈H₇Cl Br₂ : 53,56 % Br.

b) *Dibromure de bis(triéthylammonium)1¹, 3¹ diméthyl-1,3-chloro-2 benzène*

Un mélange de : 1,0 g. de dibromométhyl-1, 3-chloro-2 benzène dissous dans 10 cm³ de benzène anhydre et de 2,0 g. de triéthylamine est abandonné à la température ambiante pendant 48 heures. On décante le solvant du précipité blanc que l'on dissout dans 5 cm³ d'alcool absolu, on ajoute 0,5 g. de triéthylamine, et laisse à température ambiante pendant 48 heures. On précipite par de l'éther anhydre et recristallise deux fois dans le mélange alcool/éther anhydres. F = 210°. Rendement : 1,1 g., soit 65 %. Dosage de brome : trouvé : 32,09 % Br. Calculé pour C₂₀H₃₇N₂Cl Br₂ : 31,92 % Br.

2 e) *Dichaines en C₁ avec 2 substituants sur le noyau*

N° 2738 CT. — DICHLOREUR DE BIS(TRIÉTHYLAMMONIUM)1¹, 4¹ DIMÉTHYL-1,4 DIMÉTHOXY-2,5 BENZÈNE

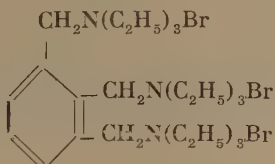


Un mélange de 5,0 g. de dichlorométhyl-1, 4-diméthoxy-2, 5 benzène (69), dissous dans 35 cm³ de chloroforme chaud et de 15 cm³ de triéthyl-

lamine est chauffé pendant 2 heures au bain-marie. On précipite par de l'éther anhydre, et recristallise dans le mélange alcool/éther anhydres. Rendement : 3,5 g., soit 37 %. Dosage de chlore : trouvé : 16,23 % Cl. Calculé pour $C_{22}H_{42}O_2N_2Cl_2$: 16,21 % Cl.

3) Trichaines en C_1 sans autres substituants

N° 2712 CT. — TRIBROMURE DE (TRIÉTHYLAMMONIUM) 1^1 , 2^1 , 3^1
TRIMÉTHYL-1, 2, 3 BENZÈNE



a) Bromométhyl-1-diméthyl-2, 3 benzène

Pour préparer le tribromométhyl-1, 2, 3 benzène, la méthode la plus simple aurait été de partir du triméthyl-1, 2, 3 benzène. N'en ayant pas à notre disposition, nous avons préparé l'alcool diméthyl-2, 3 benzylique par la méthode décrite par Reichstein (70) et améliorée par Smith (71), qui s'adresse à l'alcool méthyl-2 benzylique. Nous avons obtenu pour cette étape les rendements indiqués dans la littérature. Mais nos rendements pour l'étape suivante, c'est-à-dire la préparation de l'alcool diméthyl-2, 3 benzylique, n'ont pas été constants, et se sont montrés considérablement plus bas que ceux indiqués par Smith. Nous avons cependant obtenu, de ce corps, une quantité suffisante pour le transformer en bromure de diméthyl-2, 3 benzyle qui fut ensuite bromé par la bromosuccinimide en tribromométhyl-1, 2, 3 benzène.

Voici notre mode opératoire : 15,0 g. d'alcool diméthyl-2, 3 benzylique, dissous dans 200 cm³ d'éther de pétrole refroidi à 0°, sont traités pendant 6 heures par un courant d'acide bromhydrique gazeux sec. On lave avec une solution de bicarbonate de soude, puis avec de l'eau. On sèche sur sulfate de sodium, fait évaporer le solvant et fractionne le résidu. Le produit est lacrymogène. Eb. = 112°/12 mm. Rendement : 13,0 g., soit 59 %. Dosage de brome : trouvé : 40,63 % Br. Calculé pour $C_9H_{11}Br$: 40,14 % Br.

b) Tribromométhyl-1, 2, 3 benzène

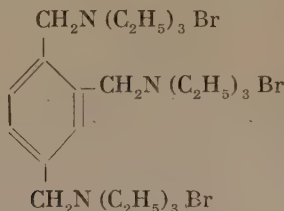
Un mélange de : 10,5 g. de bromométhyl-1-diméthyl-2, 3 benzène; 24,6 g. de bromosuccinimide (30 % d'excès); 150 cm³ de tétrachlorure de carbone anhydre; 1,0 g. de peroxyde de benzoyle, est chauffé pendant 3 heures au bain-marie. On essore la succinimide, lave avec du tétrachlorure de carbone, fait évaporer le solvant, et fractionne le résidu dans un ballon Claisen. De la partie distillant entre 100 et 135°/0,1 mm. (7,43 g.), on obtient, par cristallisation dans le mélange chloroforme/

éther de pétrole, 3,05 g. de tribromométhylbenzène pur. $F = 111^\circ$. Rendement : 3,05 g., soit 16,5 %. Dosage de brome : trouvé : 67,44 % Br. Calculé pour $C_6H_5Br_3$: 67,17 % Br.

c) *Tribromure de tri(triéthylammonium)1¹, 2¹, 3¹ triméthyl-1, 2, 3 benzène*

On dissout 1,0 g. de tribromométhyl-1, 2, 3 benzène et 1,5 g. de triéthylamine dans 10 cm³ de benzène anhydre, et laisse à température ambiante pendant 48 heures. On décante la couche benzénique, dissout l'ammonium quaternaire cristallisé dans 10 cm³ d'alcool absolu, ajoute 0,5 g. de triéthylamine, et laisse pendant 48 heures à température ambiante. On précipite ensuite avec de l'éther anhydre, et fait cristalliser dans un mélange alcool/éther anhydres. Le produit est hygroscopique, et n'a pas de point de fusion défini. Rendement : 0,7 g., soit 38 %. Dosage de brome : trouvé : 36,72 % Br. Calculé pour $C_{27}H_{54}N_3Br_3$: 36,30 % Br.

N^o 2691 CT. — TRIBROMURE DE TRI(TRIÉTHYLLAMMONIUM)1¹, 2¹ 4¹ TRIMÉTHYL-1, 2, 4 BENZÈNE



a) *Tribromométhyl-1, 2, 4 benzène*

Un mélange de 10,0 g. de triiodométhyl-1, 2, 4 benzène*; 100 g. d'acétate de sodium fondu; 80 cm³ d'acide acétique, est chauffé pendant 6 heures à l'ébullition. On verse le mélange refroidi dans 500 cm³ d'eau, extrait à l'éther, lave avec une solution de bicarbonate de sodium puis à l'eau. On sèche, et fait évaporer le solvant. On dissout ensuite l'acétate brut dans : 150 cm³ d'acide acétique et 15 cm³ d'acide bromhydrique à

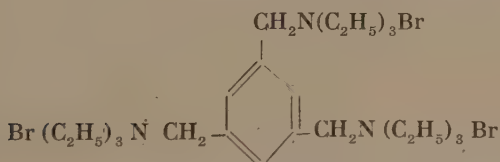
* Le trichlorométhyl-1, 2, 4 benzène a été décrit par Kulka (44). Nous avons tenté d'employer sa méthode qui consiste à transformer le chlorométhyl-1-diméthyl-2, 4 benzène en trichlorométhylé par le chlorure de sulfuryle et le peroxyde de benzoyle comme catalyseur, mais nous n'avons jamais pu obtenir un produit pur. Plusieurs essais nous ont conduits à des mélanges distillant dans un intervalle d'au moins 10 degrés. Pour purifier le produit, nous l'avons traité par l'iode de sodium dans l'acétone pour obtenir le dérivé triiodométhylé. Comme ce produit donne avec la triéthylamine un ammonium quaternaire instable, nous l'avons transformé par l'acétate en tribromométhylé. (L'essai de transformation par l'acétate du trichlorométhylé en tribromométhylé, sans passer par l'intermédiaire du dérivé triiodométhylé, n'a donné qu'un rendement très faible).

66 %, et on fait chauffer pendant 6 heures à l'ébullition. On verse le mélange refroidi dans 500 cm³ d'eau, extrait à l'éther, lave, sèche, et fait évaporer le solvant. Le résidu cristallise à la glacière. Il est enfin trituré avec de l'éther de pétrole, essoré et recristallisé dans un mélange chloroforme/éther de pétrole; le produit pur est distillé dans un tube à boules. Il est recueilli aux environs de 140°/0,05 mm. (température du bain d'air). F = 70°. Rendement : 3,5 g., soit 50 %. Dosage de brome : trouvé : 67,72 % Br. Calculé pour C₉H₉Br₃ : 67,17 % Br.

b) Tribromure de tri(triéthylammonium)1¹, 2¹, 4¹
triméthyl-1, 2, 4 benzène

On dissout 1,2 g. de tribromométhyl-1, 2, 4 benzène dans 5 cm³ de benzène anhydre, y ajoute 3,0 g. de triéthylamine, et laisse à la température ordinaire pendant 48 heures. On décante la couche benzénique, dissout le précipité formé dans 5 cm³ d'alcool, ajoute 1,0 g. de triéthylamine, et laisse reposer 48 heures. On précipite ensuite par de l'éther anhydre et recristallise dans le mélange alcool/éther anhydres. Le produit est hygroscopique, et n'a pas de point de fusion net. Rendement : 1,1 g., soit 50 %. Dosage de brome : trouvé : 37,02 % Br. Calculé pour C₂₇H₅₄N₃Br₃ : 36,30 % Br.

N° 2687 CT. — TRIBROMURE DE TRI(TRIÉTHYLAMMONIUM)1¹, 3¹, 5¹
TRIMÉTHYL-1, 3, 5 BENZÈNE



a) Tribromométhyl-1, 3, 5 benzène *

Un mélange de : 12,0 g. de mésitylène (1/10 mol.) + 54,0 g. de bromosuccinimide (3/10 mol.) + 80 cm³ de tétrachlorure de carbone + 1,0 g. de peroxyde de benzoyle, est chauffé pendant 30 minutes au bain-marie

* Pour obtenir le trichlorométhyl-1, 3, 5 benzène, nous avons tenté d'appliquer la méthode de Kulka (44) au triméthyl-1, 3, 5 benzène. (Chloruration par le chlorure de sulfuryle en présence de peroxyde de benzoyle comme catalyseur). Mais au lieu du produit chloré sur les groupes méthyles attendu, nous avons obtenu, avec un très bon rendement, un produit chloré dans le noyau, le triméthyl-1, 3, 5-trichloro-2, 4, 6 benzène.

N'ayant pu préparer le trichlorométhyl-1, 3, 5 benzène, nous avons tenté d'obtenir le tribromométhyl-1, 3, 5 benzène. Ce corps a été préparé par Colson (71) par bromuration du triméthyl-1, 3, 5 benzène par le brome, mais les rendements sont extrêmement faibles. Comme nous ne disposions que d'une quantité limitée de triméthyl-1, 3, 5 benzène, nous avons essayé d'utiliser la bromosuccinimide avec le peroxyde de benzoyle comme catalyseur. Avec cette méthode nous avons considérablement amélioré les rendements de Colson.

avec un réfrigérant muni d'un tube à chlorure de calcium. La succini-
mide qui surnage est essorée et lavée avec du tétrachlorure de carbone.
Le solvant est chassé, et le résidu fractionné dans un ballon Claisen.

1. fraction 110-120°/0,15 mm.	5,0 g.
2. fraction 120-145°/0,15 mm.	12,5 g.
résidu	12,0 g.

De la première fraction, on obtient par recristallisation dans le mé-
lange chloroforme/éther de pétrole 0,8 g. de dibromomésitylène.

De la deuxième fraction, on obtient, après 3 recristallisations dans
le mélange chloroforme/éther de pétrole, 2,9 g. de tribromomésitylène.
F° = 95,5°. F_{lit} = 95°. Rendement : 2,9 g., soit 8,1 %. Dosage de brome :
trouvé : 67,73 %. Calculé pour C₉H₅Br₃ : 67,17 % Br.

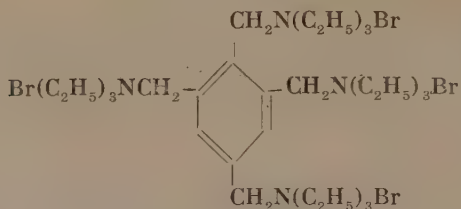
b) Tribromure de tri(triéthylammonium)1¹, 3¹, 5¹
triméthyl-1, 3, 5 benzène

Un mélange de 1,5 g. de tribromométhyl-1, 3, 5 benzène dissous dans
15 cm³ de benzène et additionné de 30 g. de triéthylamine, est laissé
à la température ambiante pendant 24 heures. Le benzène est décanté
et le résidu dissous dans 10 cm³ d'alcool. On ajoute 2 cm³ de triéthylamine,
laisse 24 heures à la température ambiante, précipite ensuite par de
l'éther, et recristallise dans le mélange alcool/éther anhydre.

Sur une plaque de nickel, le produit commence à brunir à 230°. Il
n'y a pas de point de fusion réel. Rendement : 2,3 g., soit 83 %. Dosage
de brome et d'azote : trouvé : 36,02 g. % Br; 6,15 % N. Calculé pour
C₂₇H₅₄N₃Br₃ : 36,30 % Br; 6,37 % N.

4) Tétrachaines en C₁ sans autres substituants

N° 2714 CT. — TÉTRABROMURE DE TÉTRA(TRIÉTHYLAMMONIUM)1¹, 2¹, 3¹ 5¹
TÉTRAMÉTHYL-1, 2, 3, 5 BENZÈNE



a) Tétrachlorométhyl-1, 2, 3, 5 benzène

Une solution de : 10,0 g. de chlorométhyl-1-triméthyl-2, 4, 6 benzène
(72); 25 g. de chlorure de sulfuryle; 0,2 g. de peroxyde de benzoyle dans
50 cm³ de tétrachlorure de carbone, est chauffée 40 heures au bain-marie.
On verse dans 200 cm³ d'eau, lave avec une solution de bicarbonate de
sodium, puis à l'eau, sèche, chasse le solvant, et laisse cristalliser. Le
résidu se prend en une masse cristalline. On le triture avec de l'éther de
pétrole et fait recristalliser dans le mélange chloroforme/éther de pé-

role. $F = 101^\circ$. Rendement : 7,5 g., soit 47 %. Dosage de chlore : trouvé : 52,29 % Cl. Calculé pour $C_{10}H_{10}Cl_4$: 52,15 % Cl.

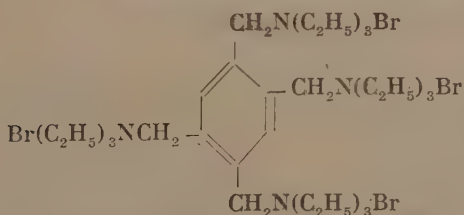
b) *Tétrabromométhyl-1, 2, 3, 5 benzène*

On mélange : 2,0 g. de tétrachlorométhyl-1, 2, 3, 5 benzène; 30 g. d'acétate de sodium fondu; 100 cm³ d'acide acétique, et chauffe pendant 6 heures à reflux. On verse dans 300 cm³ d'eau, lave avec une solution de bicarbonate de sodium, puis à l'eau, sèche, et fait évaporer le solvant. Le résidu est dissous dans 100 cm³ d'acide acétique + 10 cm³ d'acide bromhydrique à 66 %. On chauffe 5 heures à l'ébullition, laisse refroidir, verse dans 500 cm³ d'eau, extrait à l'éther, lave et sèche la solution et chasse le solvant. Le résidu cristallise à la glacière. On étale sur une plaque poreuse et obtient 2,0 g. de produit brut. On recristallise deux fois dans le mélange chloroforme/éther de pétrole. $F = 132^\circ$. Rendement : 1,1 g., soit 33 %. Dosage de brome : trouvé : 71,00 % Br. Calculé pour $C_{10}H_{10}Br_4$: 71,06 % Br.

c) *Tétrabromure de tétra(triéthylammonium)1¹, 2¹, 3¹, 5¹ tétraméthyl-1, 2, 3, 5 benzène*

On mélange 1,0 g. de tétrabromométhyl-1, 2, 3, 5 benzène dissous dans 10 cm³ de benzène et 2,5 g. de triéthylamine, et abandonne à la température ambiante pendant 48 heures. On décante la couche benzénique, dissout le résidu dans 5 cm³ d'alcool, ajoute 0,5 g. de triéthylamine, et laisse 48 heures à la température ambiante. On précipite ensuite avec de l'éther et recristallise deux fois dans le mélange alcool/éther anhydres. Le produit est hygroscopique et n'a pas de point de fusion défini. Rendement : 0,9 g., soit 53 %. Dosage de brome : trouvé : 37,01 % Br. Calculé pour $C_{34}H_{70}N_4Br_4$: 37,40 % Br.

N° 2690 CT. — TÉTRABROMURE DE TÉTRA(TRIÉTHYLAMMONIUM)1¹, 2¹, 4¹, 5¹ TÉTRAMÉTHYL-1, 2, 4, 5 BENZÈNE



a) *Tétrabromométhyl-1, 2, 4, 5 benzène*

Un mélange de : 7,0 g. de tétrachlorométhyl-1, 2, 4, 5 benzène (35); 75 g. d'acétate de sodium fondu; 150 cm³ d'acide acétique, est chauffé à l'ébullition pendant 6 heures. Le mélange refroidi est versé dans 500 cm³ d'eau et extrait à l'éther. La solution étherée est lavée avec de l'eau bicarbonatée. Le solvant est enfin distillé, et le résidu cristallise immédiatement. $F = 96^\circ$. Le produit n'a pas été purifié.

8,0 g. de tétracétométhyl-1, 2, 4, 5 benzène brut; 150 cm³ d'acide acé-

tique; 15 cm³ d'acide bromhydrique à 66 %, sont chauffés à l'ébullition pendant 5 heures. Par refroidissement, le dérivé tétrabromé cristallise. Il est essoré, lavé avec de l'eau et recristallisé dans le mélange chloroforme/éther de pétrole. Le produit brun est distillé dans un tube à boules. Il distille aux environs de 190°/0,03 mm. (température du bain d'air). F = 163°. Rendement : 7,6 g., soit 78 %. Dosage de brome : trouvé : 71,20 % Br. Calculé pour C₁₀H₁₀Br₄ : 71,06 % Br.

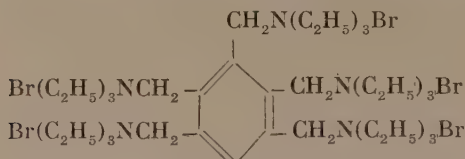
b) *Tétrabromure de tétra(triéthylammonium)1¹, 2¹, 4¹, 5¹ tétraméthyl-1, 2, 4, 5 benzène*

On dissout 2,0 g. de tétrabromométhyl-1, 2, 4, 5 benzène et 2,5 g. de triéthylamine dans 15 cm³ de benzène anhydre, et laisse 24 heures à la température ambiante. On décante ensuite la couche benzénique, dissout le précipité blanc dans 5 cm³ d'alcool, ajoute 2 cm³ de triéthylamine, et laisse pendant 48 heures à la température ambiante. L'ammonium quaternaire est ensuite précipité par de l'éther absolu. Il reste huileux, et ne se solidifie que lorsqu'on le triture avec de l'acétone. Le produit est ensuite dissous dans de l'alcool absolu et on y ajoute de l'acétone jusqu'à ce que la solution soit légèrement trouble. On précipite enfin l'ammonium quaternaire par addition goutte à goutte d'éther anhydre.

Le produit est hygroscopique. Chauffé sur une plaque de nickel, il commence à brunir à 190°. Rendement : 1,8 g., soit 47 %. Dosage de brome : trouvé : 36,48 % Br. Calculé pour C₃₄H₇₀N₄Br₄ : 37,40 % Br.

5) *Pentachaine en C₁ sans autres substituants*

N° 2695 CT. — PENTABROMURE DE PENTA(TRIÉTHYLAMMONIUM)1¹, 2¹, 3¹, 4¹, 5¹ PENTAMÉTHYL-1, 2, 3, 4, 5 BENZÈNE



a) *Pentachlorométhyl-1, 2, 3, 4, 5 benzène*

On chauffe un mélange de 18,0 g. de dichlorométhyl-1, 3-triméthyl-2, 4, 6 benzène (72) dissous dans 55 cm³ de tétrachlorure de carbone anhydre; 50 g. de chlorure de sulfuryle et 1,0 g. de peroxyde de benzoyle pendant 18 heures au bain-marie. Un précipité se forme. On ajoute 0,5 g. de peroxyde de benzoyle, et chauffe encore pendant 4 heures. Le mélange est refroidi et les cristaux essorés et lavés avec du tétrachlorure de carbone. Rendement : 12,0 g. F = 193°.

Par concentration des eaux-mères, on obtient encore 2,6 g. de produit. On fait recristalliser dans du chloroforme. F = 195°. Rendement : 14,6 g., soit 55 %. Dosage de chlore : trouvé : 55,37 % Cl. Calculé pour C₁₁H₁₁Cl₅ : 55,38 % Cl.

b) *Pentabromométhyl-1, 2, 3, 4, 5 benzène*

Un mélange de : 5,0 g. de pentachlorométhyl-1, 2, 3, 4, 5 benzène; 75 g. d'acétate de sodium fondu; 150 cm³ d'acide acétique, est chauffé pendant 6 heures à l'ébullition. Le produit de la réaction est versé dans 500 cm³ d'eau, extrait à l'éther, l'éther est lavé avec une solution de bicarbonate de soude, séché et chassé.

Le résidu brut est dissous dans : 200 cm³ d'acide acétique, et on ajoute 20 cm³ d'acide bromhydrique à 66 %. On chauffe 6 heures à l'ébullition, laisse refroidir, essore et lave les cristaux qui se sont formés, avec de l'eau. Rendement : 2,7 g. F = 204°.

En diluant les eaux-mères avec de l'eau, on obtient encore 0,7 g. de produit. La totalité du produit est ensuite distillée dans un tube à boules. Eb. ca. 190°/0.03 mm. (température du bain d'air). On fait recristalliser dans le mélange chloroforme/éther de pétrole. F = 216°. Rendement : 3,4 g., soit 50 %. Dosage de brome : trouvé : 73,76 % Br. Calculé pour C₁₁H₁₁Br₅ : 73,62 % Br.

c) *Pentabromure de penta(triéthylammonium)1', 2', 3' 4' 5'*
pentaméthyl-1, 2, 3, 4, 5 benzène

On abandonne à la température ambiante pendant 48 heures un mélange de : 1,0 g. de pentabromométhyl-1, 2, 3, 4, 5 benzène dissous dans 200 cm³ de benzène anhydre; 5 cm³ de triéthylamine. Le benzène est alors décanté, et le précipité blanc dissous dans 10 cm³ d'alcool absolu. On ajoute ensuite 2 cm³ de triéthylamine et laisse à la température ambiante pendant 24 heures. L'ammonium quaternaire est enfin précipité par de l'éther et recristallisé dans un mélange alcool/éther anhydres.

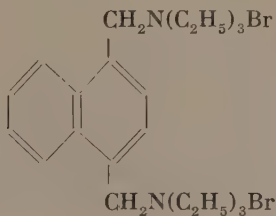
Le produit est très hygroscopique et n'a pas de point de fusion défini. Rendement : 0,8 g., soit 41 %. Dosage de brome : trouvé : 38,59 % Br. Calculé pour C₄₁H₈₆N₅Br₅ : 38,10 % Br.

B. — SÉRIE DES DÉRIVÉS NAPHTALÉNIQUES

1) CHAINES A GROUPEMENT AMMONIUM QUATERNAIRE FIXEES SUR LE NOYAU SANS L'INTERMEDIAIRE D'OXYGENE

1 a) Dichaines en C₁ sur le noyau du naphthalène ou de la tétraline

N° 2737 CT. — DIBROMURE DE BIS(TRIÉTHYLAMMONIUM)1', 4'
DIMÉTHYL-1, 4 NAPHTALÈNE

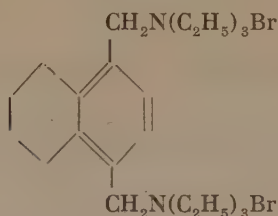


a) *Dibromométhyl-1, 4 naphthalène*

On mélange : 3,0 g. de dichlorométhyl-1, 4 naphthalène (73); 50 g. d'acétate de sodium fondu; 150 cm³ d'acide acétique, et chauffe le tout 5 heures à l'ébullition. On verse dans 500 cm³ d'eau, extrait à l'éther, lave avec une solution de bicarbonate de sodium, sèche, et fait évaporer le solvant. Le résidu est ensuite dissous dans : 150 cm³ d'acide acétique et 15 cm³ d'acide bromhydrique à 66 %, et chauffé pendant 5 heures à l'ébullition. Par refroidissement, le dibromométhyl-naphthalène cristallise. On dissout le produit noir dans 20 cm³ de chloroforme et le filtre sur une colonne de 4 cm. d'oxyde d'aluminium. Le filtrat est concentré et on y ajoute de l'éther de pétrole jusqu'à début de cristallisation. F = 188°. Rendement : 2,9 g., soit 72 %. Dosage de brome : trouvé : 50,95 % Br. Calculé pour C₁₂H₁₀Br₂ : 50,90 % Br.

b) *Dibromure de bis(triéthylammonium)1³, 4¹ diméthyl-1, 4 naphthalène*

On dissout : 2,5 g. de dibromométhyl-1, 4 naphthalène dans 200 cm³ de benzène anhydre, ajoute 3,0 g. de triéthylamine, et laisse à la température ambiante pendant 3 jours. On décante la couche benzénique, dissout dans 10 cm³ d'alcool absolu, ajoute 1,0 g. de triéthylamine, et laisse reposer 24 heures. On ajoute ensuite 30 cm³ d'alcool absolu et fait chauffer pendant 2 heures au bain-marie. On précipite par de l'éther anhydre, et recristallise dans le mélange-alcool/éther anhydres. Rendement : 2,7 g., soit 71 %. Dosage de brome : trouvé : 30,74 % Br. Calculé pour C₂₄H₄₀N₂Br₂ : 30,95 % Br.

N° 2725 CT. — DIBROMURE DE BIS(TRIÉTHYLAMMONIUM)1³, 4¹ DIMÉTHYL-1, 4-TÉTRAHYDRO-5, 6, 7, 8 NAPHTALÈNEa) *Dibromométhyl-1, 4-tétrahydro-5, 6, 7, 8 naphthalène*

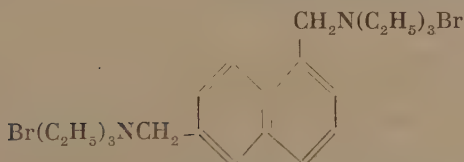
Un mélange de 2,0 g. de dichlorométhyl-1, 4-tétrahydro-5, 6, 7, 8 naphthalène (73); 30 g. d'acétate de sodium fondu; 150 cm³ d'acide acétique, est chauffé à l'ébullition pendant 5 heures. Le mélange refroidi est versé dans 500 cm³ d'eau, extrait à l'éther, lavé avec une solution de bicarbonate de sodium, séché, et le solvant est évaporé. Le résidu est ensuite dissous dans 150 cm³ d'acide acétique, additionné de 15 cm³ d'acide bromhydrique à 66 %, et chauffé pendant 5 heures à l'ébullition. Par refroidissement, le produit cristallise sous forme de longues aiguilles. Il

est dissous dans 20 cm³ de chloroforme et filtré sur une colonne de 4 cm. d'oxyde d'aluminium. Le filtrat est concentré, et on y ajoute de l'éther de pétrole jusqu'à début de cristallisation. Le produit est recristallisé une fois de plus dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole. F = 139°. Rendement : 1,7 g., soit 62 %. Dosage de brome : trouvé : 49,98 % Br. Calculé pour C₁₂H₁₄Br₂ : 49,95 % Br.

b) *Dibromure de bis(triéthylammonium)1¹, 4¹ diméthyl-1, 4 tétrahydro-5, 6, 7, 8 naphthalène*

On abandonne à la température ambiante pendant 48 heures un mélange de 1,3 g. de dibromométhyl-1, 4-tétrahydro-5, 6, 7, 8 naphthalène dissous dans 10 cm³ de benzène anhydre et de 3,0 g. de triéthylamine. On ajoute alors 5 cm³ d'alcool anhydre et laisse reposer 48 heures. On précipite ensuite avec de l'éther anhydre et recristallise deux fois dans le mélange alcool/éther anhydres. Le produit est légèrement hygroscopique. Rendement : 1,5 g., soit 71 %. Dosage de brome et d'azote : trouvé : 30,61 % Br; 5,27 % N. Calculé pour C₂₄H₄₄N₂Br₂ : 30,71 % Br; 5,38 % N.

N° 2748 CT. — DIBROMURE DE BIS(TRIÉTHYLAMMONIUM)1¹, 6¹ DIMÉTHYL-1, 6 NAPHTALÈNE



a) *Dibromométhyl-1, 6 naphthalène*

Un mélange de 7,8 g. de diméthyl-1, 6 naphthalène (1/20 mol.); 19,6 g. de bromosuccinimide (10 % d'excès); 100 cm³ de tétrachlorure de carbone; 0,3 g. de peroxyde de benzoyle, est chauffé pendant 2 heures au bain-marie. Le mélange est refroidi, la succinimide essorée et lavée avec du tétrachlorure de carbone. On fait évaporer le solvant et ajoute au résidu 10 cm³ de méthanol. Le produit cristallise immédiatement. On fait recristalliser deux fois dans le mélange chloroforme/éther de pétrole. F = 125°. Rendement : 5,1 g., soit 33 %. Dosage de brome : trouvé : 50,76 % Br. Calculé pour C₁₂H₁₀Br₂ : 50,90 % Br.

b) *Dibromure de bis(triéthylammonium)1¹, 6¹-diméthyl-1, 6 naphthalène*

2,5 g. de dibromométhyl-1, 6 naphthalène dissous dans 50 cm³ de benzène anhydre, et additionnés de 2,0 g. de triéthylamine, sont abandonnés à la température ambiante pendant 24 heures. On décante la couche benzénique, dissout les cristaux formés dans 10 cm³ d'alcool absolu, ajoute 2,0 g. de triéthylamine, laisse reposer 24 heures. On précipite enfin par

de l'éther anhydre et fait recristalliser dans le mélange alcool/éther anhydres. Rendement : 3,6 g., soit 87 %. Dosage de brome : trouvé : 30,80 % Br. Calculé pour $C_{24}H_{40}N_2Br_2$: 30,95 % Br.

N° 2747 CT. — DIBROMURE DE BIS(TRIÉTHYLAMMONIUM)2¹, 6¹
DIMÉTHYL-2, 6 NAPHTALÈNE



a) Dibromométhyl-2, 6 naphthalène

On mélange 7,8 g. de diméthyl-2, 6 naphthalène (1/20 mol.); 17,8 cm³ de bromosuccinimide; 150 cm³ de tétrachlorure de carbone anhydre, et chauffe le tout pendant 2 heures au bain-marie. On laisse refroidir, essore, et triture le mélange de produit bromé et de succinimide avec de l'alcool méthylique. On essore et lave le résidu avec de l'alcool méthylique. Le filtrat du tétrachlorure de carbone est concentré jusqu'à ce que des cristaux commencent à se former. Les produits cristallisés sont rassemblés et on les fait recristalliser dans du chloroforme. F = 179°. Rendement : 7,3 g., soit 47 %. Dosage de brome : trouvé : 50,87 % Br. Calculé pour $C_{12}H_{10}Br_2$: 50,90 % Br.

b) Dibromure de bis(triéthylammonium)2¹, 6¹ diméthyl-2, 6
naphthalène

2,5 g. de dibromométhyl-2, 6 naphthalène dissous dans 150 cm³ de benzène anhydre sont additionnés de 10,0 g. de triéthylamine et abandonnés à la température ambiante pendant 24 heures. La couche benzénique est décantée et les cristaux dissous dans 10 cm³ d'alcool absolu. On ajoute alors 3,0 g. de triéthylamine, laisse 4 heures à la température ambiante, fait chauffer pendant 2 heures au bain-marie, précipite avec de l'éther anhydre et recristallise dans le mélange alcool/éther anhydres. Rendement : 2,8 g., soit 68 %. Dosage de brome et d'azote : trouvé : 30,98 % Br; 5,41 % N. Calculé pour $C_{24}H_{40}N_2Br_2$: 30,95 % Br; 5,75 % N.

N° 2762 CT. — DIBROMURE DE BIS(TRIMÉTHYLAMMONIUM)2¹, 6¹
DIMÉTHYL-2, 6 NAPHTALÈNE

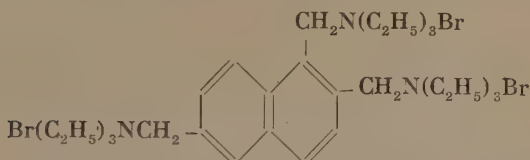


Un mélange de 2,0 g. de dibromométhyl-2, 6 naphthalène dissous dans 120 cm³ de benzène, et de 30 cm³ de solution benzénique de triméthylamine à 8 %, est laissé à la température ambiante pendant 24 heures. On

décante le solvant, dissout dans 50 cm³ d'alcool à 90 %, ajoute 2 cm³ de solution de triméthylamine aqueuse à 33 %, et laisse 24 heures à la température ambiante. On laisse ensuite sécher dans l'étuve à 60° puis on fait recristalliser trois fois de suite dans l'alcool à 95 %. Le produit est très peu soluble dans l'alcool absolu, mais très soluble dans l'alcool à 90 %. Le produit commence à brunir vers 300°. Il ne fond pas encore à 330°. Rendement : 1,5 g., soit 55 %. Dosage de brome et d'azote : trouvé : 36,92 % Br; 6,37 % N. Calculé pour C₁₈H₂₈N₂Br₂ : 36,99 % Br; 6,51 % N.

1 b) Trichaines en C₁

N° 2750 CT. — TRIBROMURE DE TRI(TRIÉTHYLAMMONIUM)1¹, 2¹, 6¹
TRIMÉTHYL-1, 2, 6 NAPHTALÈNE



a) Bromométhyl-1-diméthyl-2, 6 naphthalène

Dans une suspension de 4,0 g. de trioxyméthylène dans 52 cm³ d'acide acétique, on fait passer avec agitation mécanique et à la température ambiante, un courant rapide d'acide bromhydrique gazeux sec, jusqu'à dissolution totale du trioxyméthylène. On transvase alors dans un ballon de verre épais, on ajoute 15,2 g. de diméthyl-2, 6 naphthalène, bouche solidement et chauffe dans un bain d'eau à 60°, pendant 24 heures. Après refroidissement, la couche inférieure qui s'était formée cristallise. On la dissout dans 500 cm³ d'éther, filtre, et lave avec une solution de bicarbonate de sodium. La solution est ensuite séchée et le solvant évaporé. Le résidu est enfin fractionné dans un ballon Vigreux. On récupère d'abord 5,1 g. de diméthyl-naphthalène. Le bromométhyl-diméthyl-naphthalène passe à 158-160°/0,5 mm., il cristallise immédiatement (7,1 g.). On le fait recristalliser trois fois de suite dans le mélange chloroforme/éther de pétrole. F = 107°. F_{lit} = 107-108°. Rendement : 2,9 g., soit 18 %.

b) Tribromométhyl-1, 2, 6 naphthalène

Un mélange de : 2,5 g. de bromométhyl-1-diméthyl-2, 6 naphthalène dissous dans 50 cm³ de tétrachlorure de carbone anhydre; 3,6 g. de bromosuccinimide; 0,2 g. de peroxyde de benzoyle, est chauffé une heure au bain-marie. On essore et lave la succinimide, et fait évaporer le solvant. Le résidu cristallise. On fait recristalliser trois fois de suite dans le mélange chloroforme/éther de pétrole. F = 168°. Rendement : 1,4 g., soit 30 %. Dosage de brome : trouvé : 59,31 % Br. Calculé pour C₁₃H₁₁Br₃ : 58,91 % Br.

c) Tribromure de tri(triéthylammonium)1^e, 2^e, 6^e
triméthyl-1, 2, 6 naphthalène

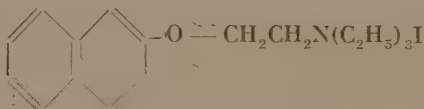
On dissout 1,2 g. de tribromométhyl-1, 2, 6 naphthalène dans 30 cm³ de benzène, et on y ajoute 5,0 g. de triéthylamine. On abandonne à la température ambiante pendant 24 heures, décante la couche benzénique, dissout dans 5 cm³ d'alcool, ajoute 20 g. de triéthylamine et laisse reposer 24 heures à la température ambiante. On précipite alors avec de l'éther anhydre et recristallise deux fois de suite dans le mélange alcool/éther anhydres. Le produit est hygroscopique et n'a pas de point de fusion défini. Rendement : 1,2 g., soit 58 %. Dosage de brome : trouvé : 33,42 % Br. Calculé pour C₃₁H₃₆N₃Br₃ : 33,74 % Br.

2) CHAINES A GROUPEMENT AMMONIUM QUATERNAIRE
FIXEES SUR LE NOYAU PAR L'INTERMEDIAIRE D'OXYGENE

La forte augmentation de l'action physiologique qu'on observe si l'on remplace le noyau benzénique par le noyau naphthalénique pour quelques-uns des produits à chaîne aliphatique latérale à groupement ammonium quaternaire fixée directement sur le noyau, sans l'intermédiaire d'oxygène, nous a amenés à synthétiser des produits à chaînes latérales fixées sur le noyau naphthalénique par l'intermédiaire d'oxygène, et à les comparer avec les produits correspondants à noyau benzénique décrits par Bovet et ses collaborateurs (37-39).

2 a) Monochaine en C₂ sur le noyau de naphthalène ou de la trétraline

N° 2746 CT. — IODURE DE (β-TRIÉTHYLAMMONIUMÉTHOXY)2
NAPHTALÈNE



a) (β-diéthylaminoéthoxy)2 naphthalène

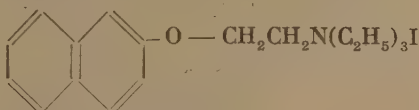
On mélange : 14,4 g. de β-naphtol (1/10 mol.); 2,3 g. de sodium (1/10 mol.) dissous dans 45 cm³ d'alcool anhydre; 15,0 g. de β-chlorodiéthylaminoéthane (1/9 mol.), et chauffe le tout pendant 12 heures à 120°, en tube scellé. On verse dans 100 cm³ d'eau, extrait à l'éther, sèche, fait évaporer le solvant, et fractionne le résidu dans un ballon Vigreux. Eb. = 183-185°/1 mm. Rendement : 17,6 g., soit 82 %. Dosage d'azote : trouvé : 6,00 % N. Calculé pour C₁₆H₂₁ON : 5,76 % N.

b) Iodure de (β-triéthylammoniuméthoxy)2 naphthalène

On dissout 2,0 g. de (β-diéthylaminoéthoxy)2 naphthalène et 3,5 g. d'iodure d'éthyle dans 15 cm³ d'alcool absolu, et on chauffe deux heures au bain-marie. On précipite par de l'éther anhydre et fait recristalliser dans

le mélange alcool/éther anhydres. $F = 127^\circ$. Rendement : 2,5 g., soit 76 %. Dosage d'iode : trouvé : 31,67 % I. Calculé pour $C_{18}H_{26}ONI$: 31,78 % I.

N° 2744 CT. — IODURE DE (β -TRIÉTHYLLAMMONIUMÉTHOXY)2
TÉTRAHYDRO-5, 6, 7, 8 NAPHTALÈNE



a) (β -diéthylaminoéthoxy)2-tétrahydro-5, 6, 7, 8 naphthalène

Un mélange de : 7,4 g. de tétrahydro-5, 6, 7, 8 naphtol-2 (1/20 mol.); 1,15 g. de sodium (1/20 mol.) dissous dans 20 cm³ d'alcool absolu; 7,5 g. de β -chlorodiéthylaminoéthane (1/18 mol), est chauffé pendant 12 heures à 120° , en tube scellé. On verse dans 100 cm³ d'eau, extrait à l'éther, sèche, fait évaporer le solvant, et fractionne le résidu dans un ballon Vigreux. Eb. = $195^\circ/15$ mm. Rendement : 8,3 g., soit 67 %. Dosage d'azote : trouvé : 5,64 % N. Calculé pour $C_{16}H_{25}ON$: 5,67 % N.

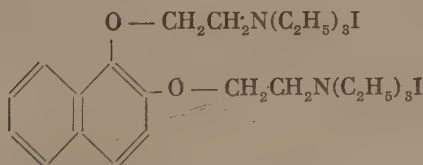
b) Iodure de (β -triéthylammoniuméthoxy)2
tétrahydro-5, 6, 7, 8 naphthalène

2,0 g. de (β -diéthylaminoéthoxy)2-tétrahydro-5, 6, 7, 8 naphthalène et 3,5 g. d'iodure d'éthyle sont dissous dans 15 cm³ d'alcool absolu et chauffés 2 heures au bain-marie. On précipite par de l'éther et fait recristalliser dans l'alcool anhydre. $F = 150^\circ$. Rendement : 2,8 g., soit 86 %. Dosage d'iode : trouvé : 31,43 % I. Calculé pour $C_{18}H_{30}ONI$: 31,47 % I.

2 b) Dichaines en C₂

N° 2760 CT

DIODURE DE BIS(β -TRIÉTHYLLAMMONIUMÉTHOXY)1, 2 NAPHTALÈNE



a) Bis(β -diéthylaminoéthoxy)1, 2 naphthalène

Dans une atmosphère d'azote, on dissout 5,1 g. de dioxy-1, 2 naphthalène (74) dans une solution préparée à l'avance de 1,32 g. de sodium dissous dans 30 cm³ d'alcool, et on y ajoute 10,0 g. de β -chlorodiéthylaminoéthane. Le mélange s'échauffe fortement et un précipité blanc de NaCl se dépose. Après 12 heures, on ajoute encore 0,5 g. de sodium dans

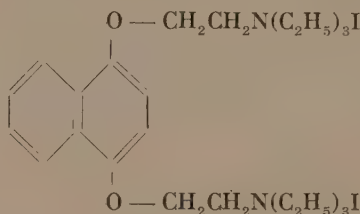
10 cm³ d'alcool et 5,0 g. de β -chlorodiéthylaminoéthane, et on fait chauffer pendant 12 heures à 100°, en tube scellé. On verse le contenu du tube dans 200 cm³ d'eau, extrait à l'éther, sèche, fait évaporer le solvant, et fractionne le résidu dans un ballon Claisen. Eb. = 205°/0,1 mm. Le produit se présente sous forme d'une huile incolore qui, à l'air, se colore tout de suite en rouge foncé. Rendement : 3,0 g., soit 27 %. Dosage d'azote : trouvé : 7,71 % N. Calculé pour C₂₂H₃₄O₂N₂ : 7,81 % N.

b) *Diiodure de bis(β -triéthylammoniuméthoxy)1, 2 naphthalène*

Un mélange de 2,9 g. de bis(β -diéthylaminoéthoxy)1, 2 naphthalène; 5,0 g. d'iodure d'éthyle; 5 cm³ d'alcool absolu, est chauffé 2 heures au bain-marie. On précipite par de l'éther anhydre, essore et dissout le précipité dans de l'alcool anhydre. On traite avec du noir animal et une solution d'hyposulfite de sodium, et précipite par de l'éther. En triturant le précipité dans de l'éther anhydre, on obtient enfin un produit solide. Il reste hygroscopique et n'a pas de point de fusion défini. Rendement : 2,1 g., soit 39 %. Dosage d'iode : trouvé : 37,93 % I. Calculé pour C₂₆H₄₄O₂N₂I₂ : 37,86 % I.

N° 2756 CT

DIODURE DE BIS(β -TRIÉTHYLAMMONIUMÉTHOXY)1, 4 NAPHTALÈNE



a) *Bis(β -diéthylaminoéthoxy)1, 4 naphthalène*

Le produit est préparé comme le dérivé 1, 2 à partir de : 5,1 g. de dioxy-1, 4 naphthalène (75); 1,32 g. de sodium; 10,0 g. de β -chlorodiéthylaminoéthane. Il cristallise immédiatement après la distillation. Eb. = 234-235°/0,3 mm. Rendement : 4,3 g., soit 38 %. Dosage d'azote : trouvé : 7,46 % N. Calculé pour C₂₂H₃₄O₂N₂ : 7,81 % N.

b) *Diiodure de bis(β -triéthylammoniuméthoxy)1, 4 naphthalène*

3,8 g. de bis(β -diéthylaminoéthoxy)1, 4 naphthalène et 6,0 g. d'iodure d'éthyle sont dissous dans 15 cm³ d'alcool absolu et chauffés pendant 2 heures au bain-marie. Par refroidissement, le produit cristallise. Il est recristallisé dans l'alcool. F = 205°. Rendement : 4,1 g., soit 58 %. Dosage d'iode et d'azote : trouvé : 37,74 % I, 4,09 % N. Calculé pour C₂₆H₄₄O₂N₂I₂ : 37,86 % I, 4,18 % N.

N° 2755 CT

DIODURE DE BIS(β -TRIÉTHYLLAMMONIUMÉTHOXY)1, 5 NAPHTALÈNE



a) *Bis(β -diéthylaminoéthoxy)1, 5 naphthalène*

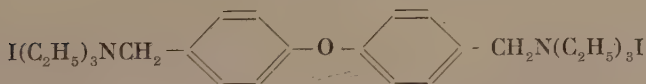
Le produit est préparé comme le dérivé 1, 2 à partir de : 5,1 g. de dioxy-1, 5 naphthalène; 1,32 g. de sodium; 10,0 g. de β -chloroéthylamino-éthane. Il cristallise immédiatement après la distillation. Le produit brut fond à 52°. Eb. = 221-225°/0,1 mm. Rendement : 4,2 g., soit 37 %. Dosage d'azote : trouvé : 7,56 %. N. Calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_2$: 7,81 % N.

b) *Diiodure de bis(β -triéthylammoniuméthoxy)1, 5 naphthalène*

On dissout dans 15 cm³ d'alcool à 96 % : 4,0 g. de bis(β -diéthylamino-éthoxy)1, 5 naphthalène et 6,0 g. d'iodure d'éthyle, puis on chauffe pendant 2 heures au bain-marie. Par refroidissement, le produit cristallise. Il est recristallisé dans l'alcool à 96 %. F = 259°. Rendement : 3,5 g., soit 47 %. Dosage d'iode : trouvé : 37,75 % I. Calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{N}_2\text{I}_2$: 37,86 %.

3) UN DERIVE DU DIPHENYL ETHER

N° 2739 CT. — DIODURE DE BIS(TRIÉTHYLLAMMONIUM)4', (4')'
DIMÉTHYL-4, 4' DIPHÉNYLÉTHÉR



a) *Bis(diéthylaminométhyl)4, 4' diphényléther*

Un mélange de 10,0 g. de dichlorométhyl-4, 4' diphényléther; 20 cm³ de benzène; 30,0 g. de diéthylamine, est chauffé 20 heures à 130°, en tube scellé. Le benzène est extrait avec de l'acide chlorhydrique 5 N. La solution acide est ensuite rendue alcaline, extraite à l'éther et séchée. Le solvant est enfin chassé et le résidu fractionné. Eb. = 180°/2 mm. Rendement : 6,2 g., soit 38 %. Dosage : 0,1568 g. sont neutralisés par 9,1 cm³ d'acide chlorhydrique N/10. Calculé : 9,18 cm³.

b) *Diiodure de bis(triéthylammonium)4', (4')'
diméthyl-4, 4' diphényléther*

On abandonne pendant 8 jours, à la température ordinaire, un mélange de 5,0 g. de bis(diéthylaminométhyl)4, 4' diphényléther et de 8,0 g. d'iode d'éthyle. On dissout le produit de la réaction dans l'alcool et précipite par de l'éther anhydre. Après avoir recommencé 7 fois cette opération, la couche huileuse commence à cristalliser. Le produit est encore légèrement coloré en jaune. Il est hygroscopique et n'a pas de point de fusion défini. Rendement : 2,1 g., soit 22 %. Dosage d'iode : trouvé : 38,55 % I. Calculé pour $C_{26}H_{42}ON_2I_2$: 38,91 % I.

II. Mesures d'Absorption

La découverte des propriétés antibiotiques de certaines substances organiques (synthétiques ou naturelles) a donné un nouvel et magnifique essor à l'étude des relations entre la structure des corps et leurs propriétés physiologiques.

De telles recherches exigent la connaissance de plus en plus précise de la structure des molécules, c'est-à-dire, non seulement de la façon dont les atomes sont disposés dans l'édifice moléculaire, mais encore (et surtout) des changements qui peuvent se produire dans le dispositif électronique des éléments présents, lorsque cet édifice moléculaire se trouve modifié. Or, ces changements ne peuvent être représentés par nos formules, lesquelles mettent seulement en évidence l'enchaînement des noyaux atomiques.

Soulignons que de la structure des molécules dépendent toutes leurs propriétés chimiques, physiologiques, énergie interne, etc.

L'importance que présente l'analyse spectrale pour la connaissance de la structure si complexe des molécules, tient au fait que, précisément, les spectres ultraviolets et visibles des corps sont sous la dépendance des mêmes électrons qui conditionnent leur comportement chimique.

Partie expérimentale

Toutes les mesures d'absorption ont été faites avec un spectrophotomètre « Beckmann », en solution aqueuse. La concentration était de 1/1.000 mol. pour les corps de la série arylaliphatique; de 1/2.500 mol. dans la série des éthers phénoliques.

Les molécules étudiées sont constituées par un noyau aromatique lié à la fonction ammonium quaternaire par un ou par deux groupes CH_2 . Or, Mme Ramart et ses collaborateurs ont établi que, dans une série $\text{A}(\text{CH}_2)_n\text{B}$ (A et B étant des chromophores, ou fonctions, simples ou complexes), l'absorption des corps dans lesquels $n \geq 2$, est sensiblement la même que celle qui correspond à la superposition des absorptions « limites » de A et B. Il était donc à prévoir que le spectre de chacune de nos substances serait très voisin de celui d'un mélange équimoléculaire du groupe aromatique ArCH_3 et du sel $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{I}$. C'est effectivement ce que nous avons constaté.

C'est ainsi que le spectre du bromure de (triéthylammonium)1¹ méthylbenzène est très sensiblement le même que celui du toluène. Ceux du dichlorure de bis(triéthylammonium)1¹, 4¹ diméthyl-1, 4 benzène et

du dibromure de bis(triéthylammonium)1', 4' diméthyl-1, 4-tétrahydro-5, 6, 7, 8 naphtalène sont très semblables à celui du p-xylène (fig. 2).

Lorsque le radical aromatique est le groupe C_6H_5 , la courbe d'absorption du toluène est en partie masquée vers les courtes longueurs d'onde par celle de l'iodure de tétraéthylammonium, comme on peut le voir sur la figure 1. Sur cette même figure se trouvent tracées les courbes de l'iodure de (triéthylammonium)¹ propylbenzène, du toluène et de l'iodure de tétraéthylammonium.

Si la chaîne aliphatique est liée au noyau benzénique par un oxygène, la bande principale de noyau apparaît nettement. Il en est ainsi pour l'iodure de (β -triéthylammoniuméthoxy) benzène. Dans le spectre de cette substance (fig. 3, courbe 1), apparaissent les trois bandes fines qui caractérisent l'anisol (courbe 2). De même, la courbe de l'iodure du bis(β -triéthylammoniuméthoxy)1, 4 benzène (fig. 4, courbe 1) est tout à fait semblable à celle du p-diméthoxybenzène (courbe 2). La légère différence entre les maxima d'absorption doit être attribuée au fait que nous avons étudié l'absorption de nos substances dans l'eau, alors que celle des carbures a été mesurée dans l'alcool.

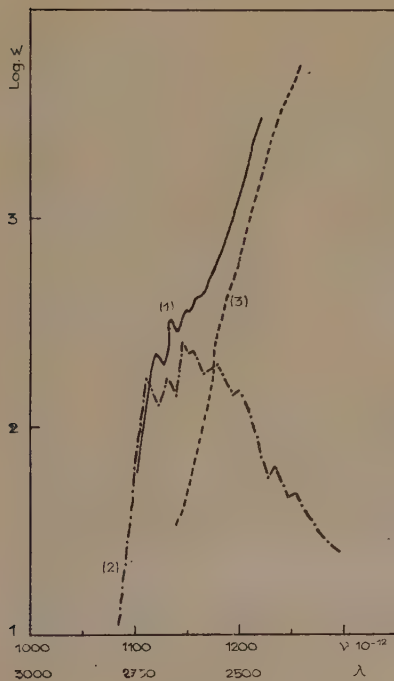
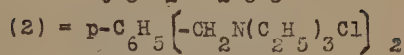
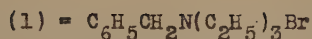
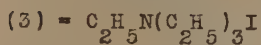
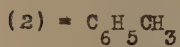
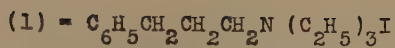


Fig. I

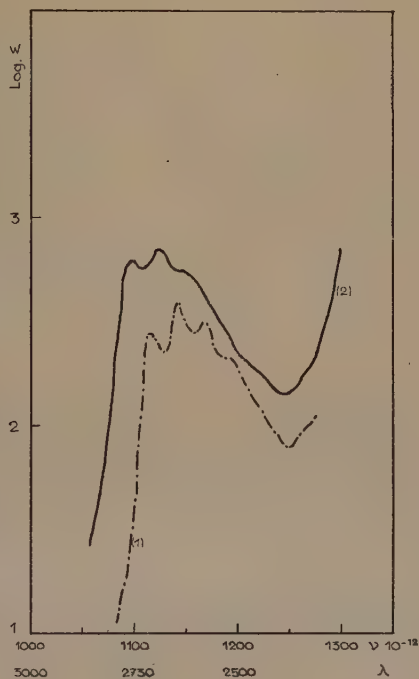


Fig. 2

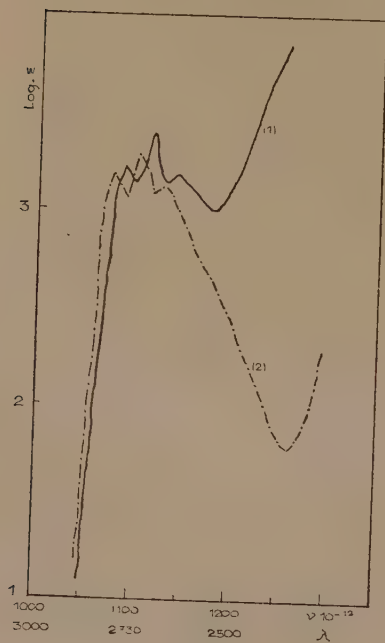
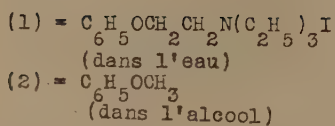


Fig.3

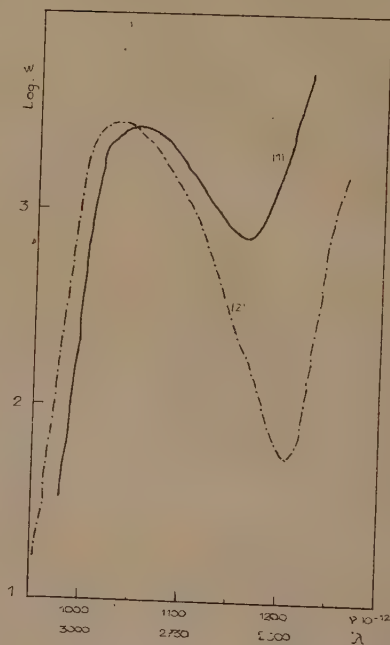
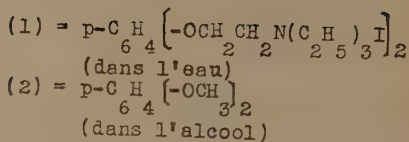


Fig.4

III. Etude physiologique

Ce travail a pour objet l'étude physiologique des corps obtenus en faisant subir systématiquement des modifications chimiques à la molécule du triiodure de tri(β -triéthylammoniuméthoxy)1, 2, 3 benzène.

Comme nous l'avons dit dans l'introduction, ce curare de synthèse est surtout remarquable parce qu'il est presque dénué d'actions secondaires telles que : hypotension et broncho-constriction de nature histaminique, paralysie des ganglions sympathiques, troubles qui ont été rapportés par différents auteurs pour la d-tubocurarine.

Nous nous sommes attachés ici principalement à la dissociation des effets paralysants sur la transmission neuro-musculaire et sur les ganglions sympathiques.

Pour déterminer le pouvoir curarisant, nous avons utilisé les tests suivants :

1) On injecte dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille le produit à essayer. Quand l'animal, mis sur le dos, ne peut se redresser, on considère que la dose injectée est la dose curarisante minima. On s'assure alors qu'à une dose double de celle-ci la transmission neuro-musculaire est interrompue, en excitant électriquement le nerf sciatique; l'excitabilité directe du muscle n'est pas affectée.

2) Détermination de la dose « Head-drop » chez le lapin, c'est-à-dire de la dose qui, injectée par voie intra-veineuse, provoque la paralysie des muscles de la tête et de la nuque, donnant à l'animal une attitude caractéristique (Holaday). Ces muscles étant toujours les premiers atteints, cette dose correspond à la dose minima curarisante.

3) Chez le chat ou chez le chien anesthésiés au chloralose, on excite sans interruption le nerf sciatique au moyen d'un stimulateur de Lapicque, à une fréquence de 6 excitations par minute, et on enregistre avec un levier isométrique les contractions du muscle gastrocnémien. L'intensité du courant est réglée de manière à ce que les contractions soient maximales.

On recherche alors la dose du produit qui, injectée par voie intra-veineuse, interrompt la transmission neuro-musculaire.

Dans les tableaux, nous n'avons fait figurer que les doses Head-drop (H. D.), parce que ce test nous a permis un très grand nombre d'observations pour chacune des substances étudiées. Les résultats obtenus avec le chien et le chat n'ont d'ailleurs fait que confirmer les différences d'activité qui existent entre les corps synthétisés.

Pour déterminer l'action paralysante sur les ganglions sympathiques, on s'est adressé :

1) Au chat chloralosé. Les fibres préganglionnaires du nerf sympathique cervical sont excités toutes les 3 minutes à l'aide du stimulateur de Lopicque, à une fréquence de 6 excitations par seconde, pendant 15 secondes. On enregistre les contractions de la membrane nictitante. Les produits à essayer sont injectés dans la veine jugulaire. Les doses qui suppriment les contractions de la membrane nictitante sont considérées comme celles paralysant les ganglions sympathiques si l'excitation des fibres post-ganglionnaires reste encore efficace.

2) Au chien chloralosé. On sait que l'administration de 0,5 à 2 mg. d'acétylcholine ou de 5 à 25 γ de nicotine provoque chez l'animal atropinisé une stimulation des capsules surrénales et des ganglions vaso-moteurs sympathiques se traduisant par une courbe d'hypertension.

Les agents paralysants ces ganglions suppriment cette hypertension tout en respectant l'hypertension adrénalinique.

Les résultats obtenus avec ces deux tests sont parallèles.

1) *Rôle du groupement phénolique*

Si on compare l'activité curarisante des dérivés phénoliques à ceux où la chaîne latérale est fixée directement sur le noyau, on constate que le reste phénolique ne joue pas un rôle déterminant.

En effet, aussi bien dans la série benzénique que dans la série naphthalénique, les différences entre les pouvoirs curarisants des dérivés homologues ne sont guère significatives. Elles se manifestent tantôt en faveur du dérivé phénolique, tantôt en faveur du dérivé arylaliphatique. Leurs actions hypotensives et paralysantes ganglionnaires sont du même ordre dans les deux séries, comme le montre le tableau I. Toutefois, on voit apparaître pour l'iodure de (triéthylammonium)¹ éthylbenzène (2626 CT) une action hypertensive qui n'existait pas pour l'éther phénolique correspondant. Cette caractéristique n'est pas surprenante car ce corps renferme le squelette de la phényléthylamine, commun à tous les sympathomimétiques.

2) *Rôle de la longueur de la chaîne latérale portant le groupement ammonium quaternaire*

On peut voir, d'après les tableaux I et III, que ce facteur n'influence pas d'une manière appréciable le pouvoir curarisant. Cependant, les phénomènes de paralysie ne se développent pas de la même façon avec les dérivés comportant une chaîne plus ou moins longue. C'est ainsi que le diiodure de bis(triéthylammonium)¹, 3^e diéthyl-1, 3 benzène (2673 CT) se distingue du dérivé correspondant (2672 CT) par le temps de latence et la durée de ses effets. Quand on injecte ce produit (2673 CT) au lapin à la dose de 1,5 mg./kg., le Head-drop ne s'établit que 8 à 10 minutes plus tard, et les troubles persistent 1/2 heure à plusieurs heures, suivant l'animal.

TABLEAU I

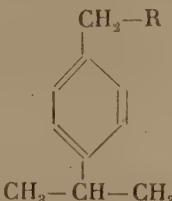
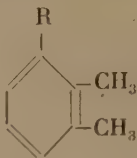
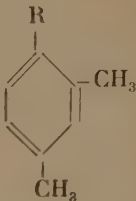
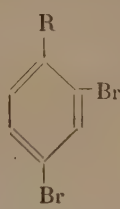
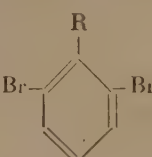
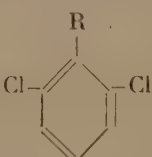
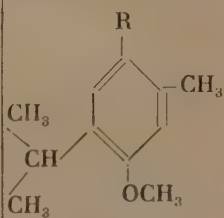
Formule	Dose H. D. chez le lapin	Dose paralysant les ganglions sympathiques	Action sur la pression
$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \text{ I} \cdot$  2512 F	10	1—2	hypotenseur 1—2
$\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \text{ I}$  2645 CT	12	10—15	hypotenseur 10
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \text{ I}$  2626 CT	12	5	hypertenseur à 0,5—5 hypotenseur aux doses supérieures
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \text{ I}$  2688 CT	10	1—2	1—2

Doses en mg./kg. (voie intra-veineuse)

3) Rôle de l'introduction de substituants sur le noyau

L'introduction sur le noyau d'un simple reste alcoylé provoque une intensification des propriétés curarisantes surtout marquée dans le cas des dérivés à une seule fonction ammonium quaternaire.

TABLEAU II

R = — CH ₂ N (C ₂ H ₅) ₃ X				
				
2645 CT	2752 CT	2654 CT	2732 CT	2733 CT
12	4,5	5	6	3,5
				
	2732 CT	2736 CT	2735 CT	2734 CT
	5	6	6,5	10

Dose « Head-drop » mg./kg. (voie intra-veineuse)

D'après les tableaux II et III on peut déduire que, des trois facteurs : le nombre, la nature et la position du substituant, c'est ce dernier qui semble influencer le plus le pouvoir curarisant.

Si l'intensification des propriétés curarisantes ne semble pas varier avec la nature du substituant, on constate toutefois que les caractères physiologiques de chaque corps sont différents suivant que le substituant est un alcoyle, un halogène ou un méthoxy. C'est ainsi que :

a) L'iodure de (triéthylammonium)¹ éthyl-1-isopropyl-4 benzène (2654 CT), aux doses inférieures aux doses curarisantes potentialise tout d'abord les contractions musculaires en même temps qu'il fait apparaître des fibrillations.

b) Le dichlorure de bis(triéthylammonium)¹, 4¹ diméthyl-1-4 diméthoxy-2, 5 benzène (2738 CT), injecté par voie intra-veineuse chez le chien supprime, aux doses moyennes, l'excitabilité vagale et l'action hypotensive (parasymphatomimétique) de l'acétylcholine, celle-ci provoquant alors de l'hypotension. Ce composé se comporte donc, sous cet aspect, comme l'atropine.

D'autre part, le dichlorure de bis(triéthylammonium)¹, 4¹ diméthyl-1, 4 diméthoxy-2, 5 benzène (2738 CT) ne montre pas une action curarisante comparable sur la grenouille, le lapin, le chat et le chien, contrairement aux autres produits de cette série. Il est le plus actif de tous les corps étudiés ici sur la grenouille, immobilisant celle-ci dès la dose de 0,5 mg./kg. Sur le lapin, on ne peut obtenir un phénomène de Head-drop à 0,6 mg./kg., mais à 0,7 mg./kg., l'animal meurt par arrêt respiratoire. Par contre, chez le chat et le chien, la transmission neuro-musculaire n'est interrompue qu'à la dose de 2 mg./kg.

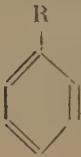
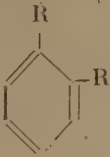
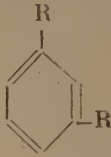
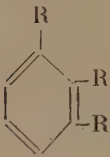
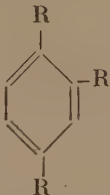
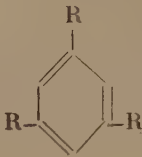
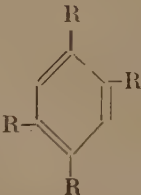
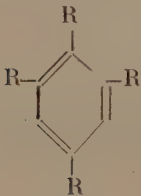
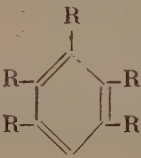
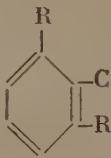
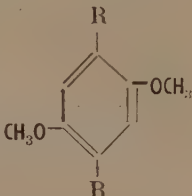
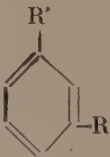
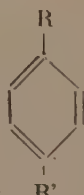
4) Rôle du nombre des chaînes à fonction ammonium quaternaire

Il a été clairement démontré (38), dans le cas des éthers phénoliques, que le passage de 1 à 3 chaînes à fonction ammonium quaternaire accroît le pouvoir curarisant du composé : c'est ainsi que sur le chien l'iodeure de (β-triéthylammoniuméthoxy) benzène (2512 F) agit à peine à 40 mg./kg., le diiodeure de bis(β-triéthylammoniuméthoxy)1, 3 benzène (2557 F) à 2 mg./kg., et le triiodeure de tri(β-triéthylammoniuméthoxy)1, 2, 3 benzène (2559 F) à 0,7 mg./kg. On voit que l'écart est surtout important entre le dérivé à une chaîne et le dérivé à 2 chaînes. Ce fait se présente également dans la série des dérivés arylaliphatiques, mais la multiplication ultérieure du nombre des chaînes apporte des modifications en sens variable. La position réciproque des chaînes sur le noyau joue un rôle important, illustré surtout pour le dibromure de bis(triéthylammonium)¹, 2¹ diméthyl-1, 2 benzène (2674 CT), le dibromure de bis(triéthylammonium)¹, 3¹ diméthyl-1, 3 benzène (2672 CT), et le dichlorure de bis(triéthylammonium)¹, 4¹ diméthyl-1, 4 benzène (2655 CT), le dérivé en ortho étant beaucoup moins actif que les deux autres. Aucun des dérivés figurant aux tableaux II et III ne s'est révélé aussi actif que le triiodeure de tri(β-triéthylammoniuméthoxy)1, 2, 3 benzène (2559 F), et ils sont tous plus ou moins hypotenseurs chez le chien et le chat. Le diiodeure de bis(triéthylammonium)¹, 4² diéthyl-1, 4 benzène (2663 CT), et le diiodeure de bis(triéthylammonium)¹, 4³-méthyl-1-éthyl-4 benzène (2664 CT) sont en outre des toxiques cardiaques qui, à fortes doses provoquent chez le chien de la bradycardie et parfois même un arrêt brutal des battements cardiaques pouvant entraîner la mort.

5) Rôle de la substitution du noyau benzénique par le noyau naphthalénique

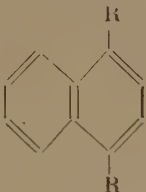
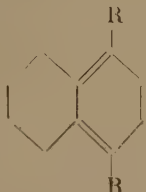
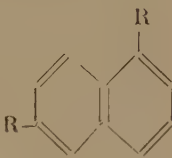
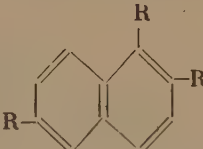
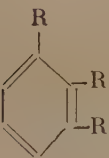
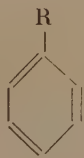
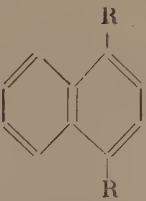
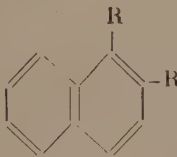
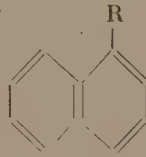
D'une façon générale, l'accolement d'un second noyau au noyau benzénique se traduit par l'exaltation du pouvoir curarisant. Nous avons expérimenté toute une série de corps porteurs de deux chaînes à fonction ammonium quaternaire qui se sont révélés comme très actifs. La plupart provoquent chez le lapin des phénomènes d'excitation centrale avec rigidité segmentaire alternant avec des phases de curarisation. Ces phénomènes accessoires n'existent pas cependant pour le dibromure de bis(triéthylammonium)¹, 4¹ diméthyl-1, 4-tétrahydro-5, 6, 7, 8 naphthalène (2725 CT) et le dibromure de bis(triéthylammonium)¹, 4¹ diméthyl-1, 4 naphthalène (2737 CT). De ces deux corps, le plus actif, le 2725 CT, se

TABLEAU III

R = — CH ₂ — N (C ₂ H ₅) ₃ X			
			
2645 CT	2674 CT	2672 CT	2655 CT
12 (25)	5 (10)	5 (10)	2,5
			
2712 CT	2691 CT	2687 CT	2690 CT
2,5	2,5 (10)	5	15
			
2714 CT	2695 CT	2749 CT	2738 CT
1,5	3	1,5	0,7 (0,5)
R' = — CH ₂ — CH ₂ N (C ₂ H ₅) ₃ X			
			
2626 CT	2673 CT	2663 CT	2664 CT
12	1,5	2,5	2,5

Dose « Head-drop » en mg./kg. (chiffres entre parenthèses = dose curarisante pour la grenouille)

TABLEAU IV

$R = -CH_2N(C_2H_5)_3 X$		$R' = -CH_2N(CH_3)_3 X$	
			
2655 CT	2737 CT	2725 CT	2748 CT
2,5	0,6 (5)	0,5 (5)	0,5 (7,5)
Tubocurarine			
	2747 CT	2762 CT	2750 CT
0,15	0,7 (7,5)	0,7	2,0
$R = -O-CH_2-CH_2N(C_2H_5)_3 I$			
			
2559 F	2512 F	2746 CT	2741 CT
0,5	10	6	6
			
2201 F	2756 CT	2760 CT	2755 CT
3,5	1	3	1

Dose « Head-drop » en mg./kg. (voie intra-veineuse)
chiffres entre parenthèses = dose curarisante pour la grenouille

montre particulièrement intéressant. Car, comme le triiodure de tri-(β -triéthylammoniuméthoxy)1, 2, 3 benzène (2559 F), il joint à un pouvoir curarisant intense, une absence presque totale d'actions secondaires. En effet, il faut injecter environ 40 doses curarisantes pour observer chez le chien chloralosé, une paralysie des ganglions sympathiques et une légère hypotension.

Il semble donc que la substitution du noyau benzénique par le noyau de la tétraline soit plus favorable que la substitution par le noyau naphtalénique, car l'homologue du dibromure de bis(triéthylammonium)1¹, 4¹ diméthyl-1, 4-tétrahydro-5, 6, 7, 8 naphtalène (2725 CT), le dibromure de bis(triéthylammonium)1¹, 4¹ diméthyl-1, 4 naphtalène (2737 CT), présente une activité curarisante légèrement inférieure, jointe à une activité paralysante ganglionnaire supérieure.

6) *Rôle de la substitution du noyau benzénique par l'éther diphénylique*

On obtient dans ce cas un corps dont le pouvoir curarisant est plus élevé (0,8 mg./kg.) que celui du dérivé benzénique correspondant portant les mêmes chaînes latérales à fonction ammonium quaternaire. Les propriétés générales sont cependant très voisines. Le dérivé produit chez le lapin les mêmes symptômes que le diiodure de bis(triéthylammonium)1², 3² diéthyl-1, 3 benzène (2673 CT). Le Head-drop se manifeste avec un retard variable, et l'intoxication peut se prolonger, des accès de paralysie alternant avec des périodes où l'animal semble normal.

CONCLUSIONS

Employés aussi bien sur la grenouille, que sur le lapin, le chien et le chat, tous les corps étudiés ici manifestent une action curarisante d'une intensité variable.

Dans la d-tubocurarine, les effets paralysants sur le système neuromusculaire et sur les ganglions sympathiques étaient étroitement liés. On avait réussi à dissocier ces phénomènes avec le triiodure de tri-(β -triéthylammoniuméthoxy)1, 2, 3 benzène. Nous avons obtenu ici toute une gamme de composés marquant la transition entre des agents faiblement curarisants mais paralysants les synapses neuro-végétatives et des curarisants intenses n'ayant qu'une faible action sur les ganglions sympathiques.

Il se dégage principalement de cette étude que :

1) Tous les composés ayant seulement une chaîne latérale à fonction ammonium quaternaire sont des curarisants faibles, et leur action se porte électivement sur les ganglions sympathiques. Cette action paralysante croît avec le nombre d'atomes de la chaîne portant le groupe ammonium quaternaire.

2) Les composés portant 2 chaînes latérales à fonction ammonium quaternaire manifestent une action curarisante intense, mais ils se montrent en général hypotenseurs et parfois toxiques pour le cœur.

3) Le seul composé dont l'action curarisante intense ne s'allie pas soit à une action toxique sur le système cardio-vasculaire, soit à une para-

lysie des ganglions sympathiques, est le dibromure de bis(triéthylammonium)¹, 4¹ diméthyl-1, 4-tétrahydro-5, 6, 7, 8 naphthalène (2725 CT).

Ce composé immobilise la grenouille dès la dose de 5 mg./kg.; la dose Head-drop chez le lapin est de 0,5 mg./kg.; la dose curarisante chez le chat et le chien est de 0,7 mg./kg. L'ésérine s'oppose efficacement à la paralysie provoquée par ce corps. Son action hypotensive est négligeable et la paralysie des ganglions sympathiques n'apparaît qu'à des doses 40 fois supérieures à la dose curarisante. Ce composé montre donc une marge de sécurité plus élevée que la d-tubocurarine et au moins aussi élevée que celle du triiodure de tri(β -triéthylammoniuméthoxy)1, 2, 3 benzène (2559 F).

Conclusions

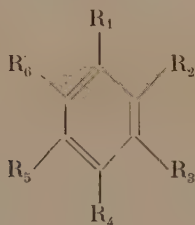
Les travaux de Bovet et ses collaborateurs dans la série des éthers phénoliques de la triéthylcholine qui aboutirent, avec le triéther du pyrogallol, à la découverte d'un curare de synthèse supérieur à la d-tubocurarine, nous ont incités à entreprendre l'étude systématique des modifications que peuvent apporter à l'action physiologique les diverses transformations chimiques de cette molécule.

Nous avons déterminé le rôle joué par :

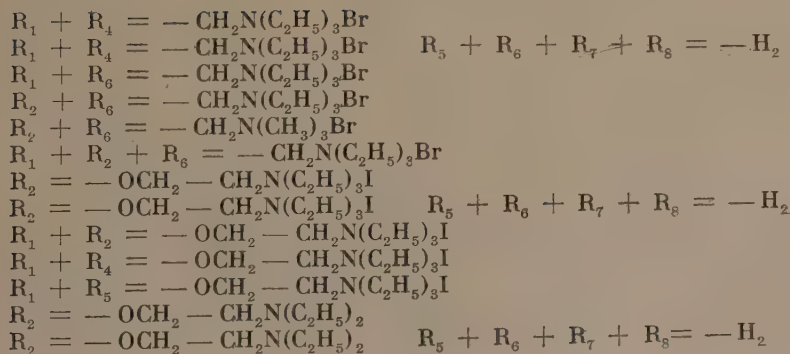
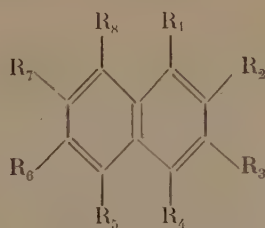
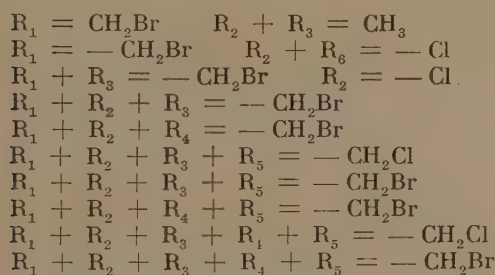
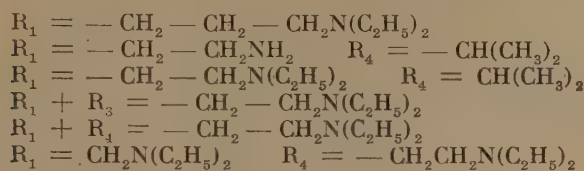
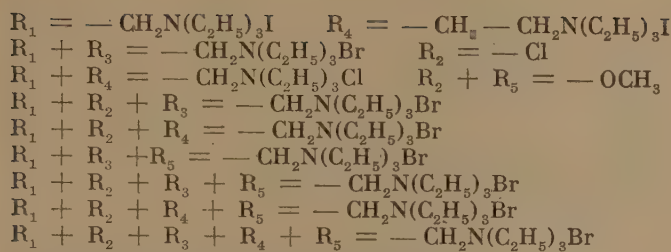
- le groupement phénolique;
- la longueur de la chaîne latérale portant le groupement ammonium quaternaire;
- l'introduction de substituants, tels que : halogène, alcoyle, etc.;
- la multiplication des chaînes à fonction ammonium quaternaire;
- la substitution du noyau benzénique par le noyau naphtalé;
- la substitution du noyau benzénique par l'éther diphenylique.

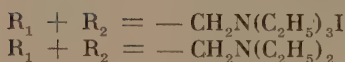
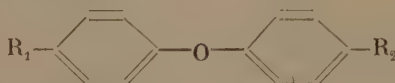
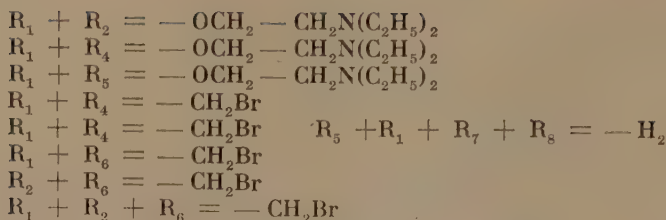
Dans ce but, nous avons préparé les corps suivants qui, à notre connaissance, n'avaient pas encore été signalés :

LISTE DES CORPS NOUVEAUX PRÉPARÉS



- | | |
|--------------------------------------|---------------------|
| $R_1 = -CH_2CH_2CH_2N(C_2H_5)_3I$ | |
| $R_1 = -CH_2N(C_2H_5)_3Br$ | $R_4 = -CH_3$ |
| $R_1 = -CH_2CH_2N(C_2H_5)_3I$ | $R_4 = -CH(CH_3)_2$ |
| $R_1 = -CH_2N(C_2H_5)_3Br$ | $R_2 + R_4 = -CH_3$ |
| $R_1 = -CH_2N(C_2H_5)_3Br$ | $R_2 + R_3 = -CH_3$ |
| $R_1 = -CH_2N(C_2H_5)_3Br$ | $R_2 = -Cl$ |
| $R_1 = -CH_2N(C_2H_5)_3Br$ | $R_2 = -Br$ |
| $R_1 = -CH_2N(C_2H_5)_3Br$ | $R_2 = -Br$ |
| $R_1 = -CH_2N(C_2H_5)_3Cl$ | $R_2 = -CH_3$ |
| $R_1 + R_2 = -CH_2N(C_2H_5)_3Br$ | $R_4 = -O-CH_3$ |
| $R_1 + R_3 = -CH_2N(C_2H_5)_3Br$ | |
| $R_1 + R_3 = -CH_2-CH_2N(C_2H_5)_3I$ | |
- $R_5 = -CH(CH_3)_2$





Mesures d'absorption

Nous avons mesuré les courbes d'absorption de quelques-uns de ces sels ammonium quaternaires et nous avons constaté que les spectres de ces substances sont très voisins de ceux des mélanges équimoléculaires du groupe aromatique ($Ar-CH_3$ ou $Ar-OCH_3$) et du sel $(C_2H_5)_4I$.

ETUDE PHYSIOLOGIQUE

L'étude physiologique a donné les résultats suivants :

- a) Le groupement phénolique ne joue pas de rôle déterminant.
- b) La longueur de la chaîne n'a pas d'influence sur le pouvoir curarisant.
- c) L'introduction de substituants tels que : halogène, alcoyle, etc., est susceptible d'augmenter le pouvoir curarisant.
- d) L'introduction d'une seconde fonction ammonium quaternaire exalte le pouvoir curarisant. La multiplication ultérieure des chaînes à fonction ammonium quaternaire n'aboutit pas nécessairement à un accroissement du pouvoir curarisant.
- e) La substitution du noyau benzénique par le noyau naphthalénique a élevé le pouvoir curarisant de tous les termes essayés, du moins en ce qui concerne la série des corps où la chaîne à fonction ammonium quaternaire est directement fixée sur le noyau, sans l'intermédiaire d'oxygène. Cette influence est beaucoup moins nette dans le cas où la chaîne est fixée au noyau par l'intermédiaire d'oxygène.
- f) La substitution du noyau benzénique par l'éther diphenylique a augmenté le pouvoir curarisant dans le cas étudié.

De tous les corps essayés, nous avons retenu comme particulièrement intéressant le dibromure de bis(triéthylammonium)1', 4' diméthyl-1, 4-tétrahydro-5, 6, 7, 8 naphthalène dont le pouvoir curarisant est voisin de celui du triiodure de tri(β -triéthylammoniuméthoxy)1, 2, 3 benzène. Les effets secondaires minimes de ce curare de synthèse lui donnent une marge de sécurité au moins aussi élevée que celle du triiodure de (β -triéthylammoniuméthoxy)1, 2, 3 benzène.

BIBLIOGRAPHIE

1. BRODIE. — Lettre à Flourens. Union méd. Paris, 4, 98 (1859).
2. BERNARD. — C. r., 44, 825 (1856).
3. KING. — Ann. Rep. Progr. Chem., 30, 249 (1933).
4. KING. — J. Soc. Chem. Ind., 13, 739 (1935).
5. KING. — Soc., 1935, 1381.
6. KING. — Nature, 135, 469 (1935).
7. KING. — Soc., 1936, 1276.
8. KING. — Soc., 1937, 1472.
9. WINTERSTEINER. — Science, 97, 467 (1943).
10. WEST. — Lancet, 1, 1242 (1935).
11. BENNETT. — J. A. M. A., 114, 1791 (1940).
12. BENNETT. — Am. J. Psychiat., 97, 1040 (1941).
13. GRIFFITH. — Anesthesiology, 3, 418, 981 (1942).
14. HATHAWAY. — Anesthesiology, 7, 1 (1946).
15. CULLEN. — Surgery, 14, 256 (1943).
16. GRAY. — Brit. med. J., 2, 293 (1946).
17. BRODY. — Anesthesiology, 6, 381 (1945).
18. ADAMS. — Surgery Clinics North America Mayo Clinics, 2, 735 (1945).
19. MERLE D'AUBIGNE. — Semaine des Hôpitaux, 66, 2133 (1948).
20. WHITACRE. — Anesthesiology, 6, 124 (1945).
21. COMROE. — Anesthesiology, 7, 260 (1946).
22. BOUSSINGAULT. — A. ch., 39, 29 (1828).
23. PELLETIER. — A. ch., 40, 213 (1829).
24. SACHS. — A., 191, 254 (1878).
25. PREYER. — C. r., 60, 1346 (1865).
26. BOEHM. — Abh. d. kgl. sächs. Gesell. d. Wissensch., 22, 199 (1895).
27. BOEHM. — Arch. d; Pharmakol., 235, 660 (1897).
28. SPAETH. — B., 67, 55 (1934).
29. SPAETH. — B., 61, 1698 (1928).
30. FALTIS. — A., 497, 69 (1932).
31. SCHMID. — Helv., 29, 1871, 1853 (1946).
32. FOLKERS. — Am. Soc., 66, 1083 (1944).
33. WIELAND. — A., 527, 160 (1937).
34. WIELAND. — A., 536, 68 (1938).
35. WIELAND. — A., 547, 140 (1940).
36. CRAIG. — Chem. Reviews, 42, 285 (1948).
37. BOVET. — C. r., 223, 597 (1946).
38. BOVET. — C. r., 225, 74 (1947).
39. BOVET. — Experientia, 4, 325 (1948).
40. GRASSI. — G., 28, II, 477 (1898).

41. BLANC. — Bl. (4), 33, 313 (1923).
42. QUELET. — Organic Reactions I, 1^e ed., p. 67.
43. KHARASCH. — Am. Soc., 61, 2142 (1939).
44. KULKA. — Canad. J. Res., 23B, 106 (1945).
45. ZIEGLER. — A. 551, 80 (1942).
46. SCHMID. — Helv., 29, 573, 1144 (1946).
47. BUU-HOI. — A. 556, 1 (1943).
48. LECOCQ. — A. Ch. (12), 3, 62 (1948).
49. MEYER. — B. 10, 312 (1877).
50. HUNT. — J. Pharmacol., 48, 51 (1933).
51. RUPE. — B., 43, 178 (1910).
52. AIKINSON. — Soc., 91, 1697.
53. FUNKE. — Bl. (5), 16, 241 (1949).
54. BRAUN. — B., 67, 1094 (1934).
55. SMITH. — Am. Soc., 62, 2639 (1940).
56. FIERZ. — Grundlegende Operationen der Farbenchemie, 5^e ed., p. 155.
57. OLIVIER. — R. 45, 296 (1926).
58. OLIVIER. — R. 44, 1110 (1925).
59. QUELET. — C. r., 198, 102 (1934).
60. PERKIN. — Soc., 53, 5 (1888).
61. PERKIN. — Soc., 91, 1996 (1907).
62. QUELET. — Bl. (4), 53, 222 (1933).
63. RUGGLI. — Helv., 18, 616, 1388 (1935).
64. TITLEY. — Soc., 1926, 574.
65. FUSCO. — G., 78, 951 (1948).
66. TITLEY. — Soc., 129, 515 (1926).
67. FUNKE. — Bl. (5), 12, 1050 (1945).
68. D. R. P., 491.220; Frld., 16, 336.
69. WOOD. — Am. Soc, 71, 393 (1949).
70. REICHSTEIN. — Helv., 19, 412 (1936).
71. COLSON. — A. ch. (6), 6, 86 (1885).
72. NAUTA. — R., 55, 1000 (1936).
73. BADGER. — Soc., 1947, 1432.
74. BOESEKEN. — R., 41, 780 (1922).
75. RUSSIG. — J. pr. (2), 62, 32 (1900).

Table des Matières

INTRODUCTION	9
Historique	9
La constitution chimique du curare	10
Les curares de synthèse	11
Origine des travaux faisant l'objet de cette Thèse	13
I. — SYNTHÈSE ET PURIFICATION DES PRODUITS	15
Méthodes générales de préparation	16
Partie expérimentale	19
II. — MESURES D'ABSORPTION	47
III. — ETUDE PHYSIOLOGIQUE	51
CONCLUSIONS	60
BIBLIOGRAPHIE	63

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

**Synthèse et propriétés physiologiques
de dérivés phénanthréniques
d'action analogue à celle de la morphine**

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 7 Décembre 1949

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

A. CHATELET

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean SARRAILH

ACHEVE D'IMPRIMER
LE 14 FEVRIER 1950
SUR LES PRESSES DE J. PEYRONNET et Cie
IMPRIMEURS-EDITEURS
33, RUE VIVIENNE, PARIS-2°
Ateliers de Joigny (Yonne)

C. O. L. 31.0086
Dépôt légal : 1^{er} Trimestre 1950

